Synthese von Penicillansäurederivaten aus △3-Thiazolinen

Eike G. Wischhöfer

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546824_0032

Synthese von Penicillansäurederivaten aus Δ^3-Thiazolinen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Eike G. Wischhöfer

aus

München

1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. I. Ugi

Tag der mündlichen Prüfung: 16 MAI 1962

Satz u. Druck: Steinbauer u. Rau, München 2

Meinen lieben Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1959 bis Oktober 1961 auf Veranlassung und unter Leitung von Priv.-Doz. Dr. I. Ugi im Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Universität München durchgeführt.

Meinem hochgeschätzten Lehrer

Herrn Priv.-Doz. Dr. I. Ugi

bin ich für seine wertvollen Ratschläge und die jederzeit gewährte Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Theoretischer Teil

1.1 Einleitung und Problemstellung 1

1.11 Penicillin-Synthesen 1

1.12 Die mit Sekundärreaktionen gekoppelte α-Amino-Alkylierung von Isonitrilen und Carbonsäuren 2

1.2 Darstellung von △3-Thiazolinderivaten 4

1.3 Immonium-Ionen aus △3-Thiazolinen 9

1.31 Umsetzung von △3-Thiazolinen mit Carbonsäuren 9

1.32 β-Lactame aus △3-Thiazolinen 11

1.33 Zur Konstitution der Reaktionsprodukte 14

2. Experimenteller Teil

2.1 Ausgangsmaterialien 17

2.11 α-Formyl-carbonsäure-ester 17

2.12 Amino-acrylsäure-ester 19

2.2 △3-Thiazoline 20

2.3 △3-Thiazolin-2-yl-carbonsäuren 26

2.4 3-Acyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-alkylamide 29

2.5 Penicillansäure-alkylamide 32

2.51 Umsetzungen von α-(5,5-Dimethyl-△3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit Isopropyl-isocyanid in organischen Lösungsmitteln 32

2.52 Umsetzungen von α-(5,5-Dimethyl-△3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit Isopropyl-isocyanid in org. Lösungsmitteln in Gegenwart von Zusätzen, von denen katalytische Wirksamkeit erwartet wurde 35

2.53 Umsetzungen von α-(5,5-Dimethyl-△3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit Alkyl-isocyaniden in Gegenwart von Wasser 36

2.54 5-Methyl-penicillansäure-alkylamide aus 2,5,5-Trimethyl-△3-thiazolin-2-yl-essigsäure und Isonitrilen 39

2.6 Abbaureaktionen 40

2.61 Abbau von 2-Phenyl-3-chloracetyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-butylamid 40

Seite

2.62 Nitrosierung von 5-Methyl-penicillansäure-äthylamid 42
2.63 2-Methyl-2-(methyl-carbmethoxy)-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-äthylamid 42
2.64 5-Methyl-penicillansäure-tert.butylamid-S-dioxyd 43

3. Anhang
3.1 IR-Absorptionsspektren 43
3.11 Diskussion der IR-Spektren 43
3.12 Tabelle der IR-Absorptionsbanden von Δ3-Thiazolinen 45
3.13 Tabelle der IR-Absorptionsbanden von N-Acyl-thiazolidin-4-carbonamiden 46
3.14 Tabelle der IR-Absorptionsbanden von Methyl-penicillansäure-alkylamiden 47
3.15 IR-Spektren von Einzelverbindungen 48
3.2 Literaturverzeichnis 51

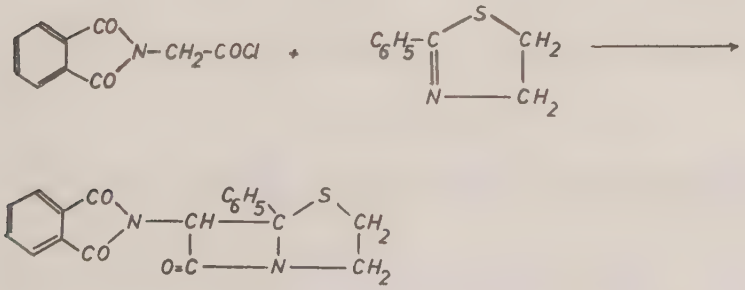
1.
THEORETISCHER TEIL

1.1
Einleitung und Problemstellung

1.11
Penicillin-Synthesen

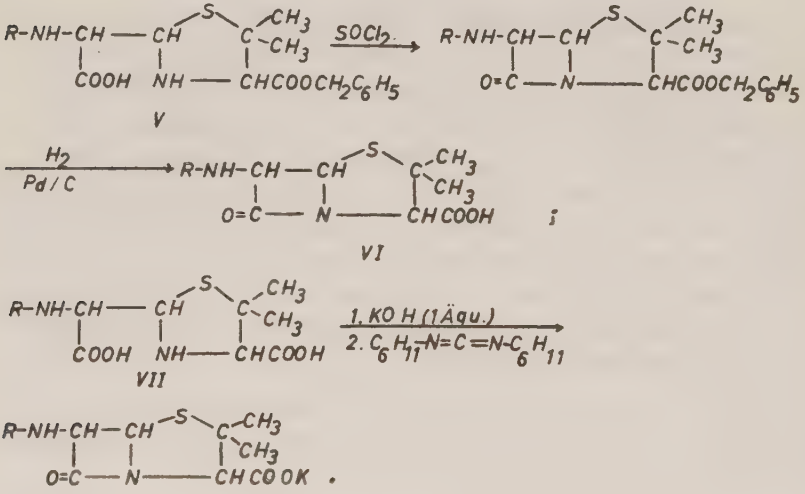
Die Strukturaufklärung des Penicillins [1a], insbesondere die Bestätigung der β-Lactam-Formel durch die Röntgenstrukturanalyse im Jahre 1945 eröffnete die Möglichkeit gezielter Penicillin-Synthesen. V. DU VIGNEAUD [1b] gelang 1946 erstmalig die Synthese von Benzyl-penicillin. Durch Umsetzen von D-Penicill-amin-hydrochlorid mit 2-Benzyl-4-methoxymethylen-oxazolon-5 in wäßrigem Pyridin in Gegenwart von Triäthylamin erhielt er das Triäthyl-ammoniumsalz des Benzyl-penicillins. Die Rohausbeute lag in der Größenordnung von 0.05%. Die Identität des Reaktionsproduktes mit natürlichem Benzyl-penicillin wurde durch IR-spektroskopischen und biologischen Nachweis bestätigt. Wegen der geringen Ausbeute und des undurchsichtigen Reaktionsweges verfolgte man diesen Weg nicht weiter.

J. C. SHEEHAN u. Mitarbeitern [2] gelang durch Umsetzen von Diacylamino-acylchloriden mit 2-Phenyl-Δ2-thiazolin in Gegenwart von Triäthylamin der Aufbau verschiedener Thiazolidin-β-lactame



Dieses Syntheseprinzip konnte jedoch nicht zum Aufbau von Penicillinen ausgebaut werden.

Die erfolgreiche Totalsynthese des Penicillins gelang J. C. SHEEHAN [3] ausgehend von den α-(5, 5-Dimethyl-4-benzyloxy-carbonyl-thiazolidin-2-yl)-α-acylamino-essigsäuren (V). Unter der Einwirkung von Thionylchlorid schließt V den Ring zum Penicillin-benzylester, der durch reduktive Entbenzylierung in das freie Penicillin (VI) übergeführt wird. In einer Variante [4] wird statt des Esters (V) die freie α-(5, 5-Dimethyl-4-carboxy-thiazolidin-2-yl)-α-acylamino-essigsäure (VII) mit Hilfe von Dicyclohexyl-carbodiimid in das β-Lactam übergeführt:

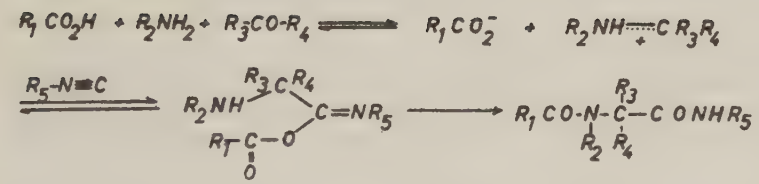


Diese beiden Synthesen ermöglichen eine Vielfalt substituierter Penicilline darzustellen.

1.12

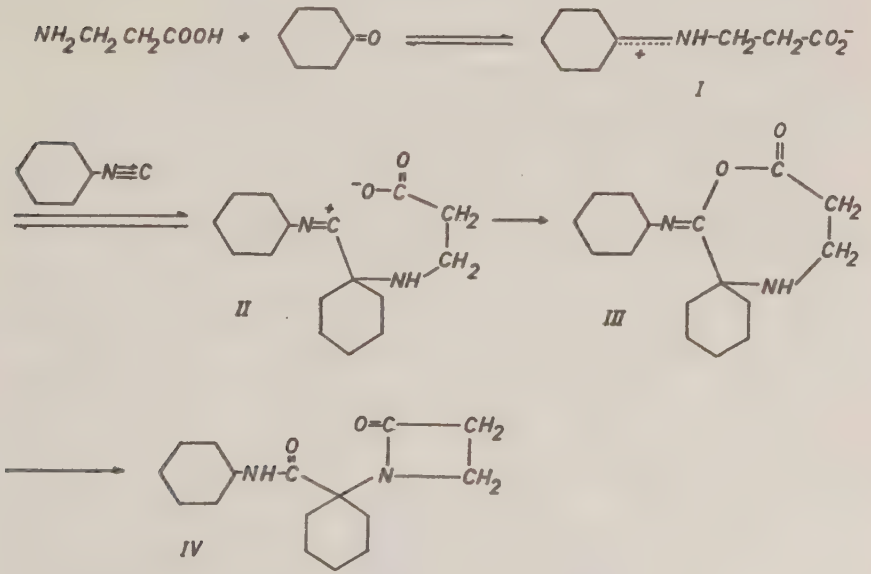
Die mit Sekundärreaktionen gekoppelte α-Amino-Alkylierung von Isonitrilen und Carbonsäuren

Carbonsäuren, primäre Amine, Carbonylverbindungen und Isonitrile kondensieren unter Bildung von α-Acylamino-carbonsäureamiden [5,6]:



Überträgt man diese Variante der mit Sekundär-Reaktionen gekoppelten α-Addition von Immonium-Ionen und Anionen an Isonitrile [7,8,9,10] auf β-Amino-carbonsäuren, wie β-Alanin oder β-Phenyl-β-alanin, so erhält man β-Lactame [6,11,12]. Hierbei übernimmt die β-Amino-carbonsäure gleichzeitig die Rolle der Amin-Komponente und der Carbonsäure-Komponente.

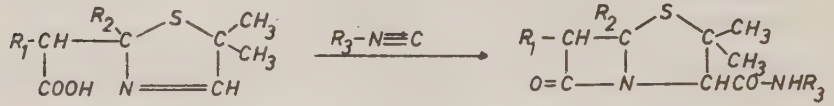
Das Beispiel der Kondensation von β-Alanin mit Cyclohexanon und Cyclohexylisocyanid sei zur Erläuterung angeführt:



Über das Immonium-Betain (I) bildet sich hierbei, begünstigt durch die entgegengesetzten Ladungen in (II), ein cyclisches Primäraddukt (III), das durch transannulare Umacylierung in das β-Lactam (IV) übergeht.

Es war nun meine Aufgabe zu untersuchen, ob diese an einfachen Beispielen erprobte Darstellungsmethode für β-Lactame auch gestattet, das Penicillansäure-Gerüst aufzubauen.

Für die Darstellung von Thiazolidin-β-lactamen durch α-Amino-Alkylierung von Isonitrilen und Säuren sind die Δ3-Thiazolin-2-yl-essigsäuren (VIII) die geeigneten Reaktionspartner. Die Δ3-Thiazolin-2-yl-essigsäure übernimmt hierbei nicht nur die Rolle der Carbonsäure-Komponente, sondern als cyclische SCHIFF-Base stellt sie bereits das Kondensationsprodukt aus Amin- und Carbonyl-Komponente dar. Beim Umsetzen von Isonitrilen sollten daher die Penicillansäure-alkylamide (IX) entstehen:

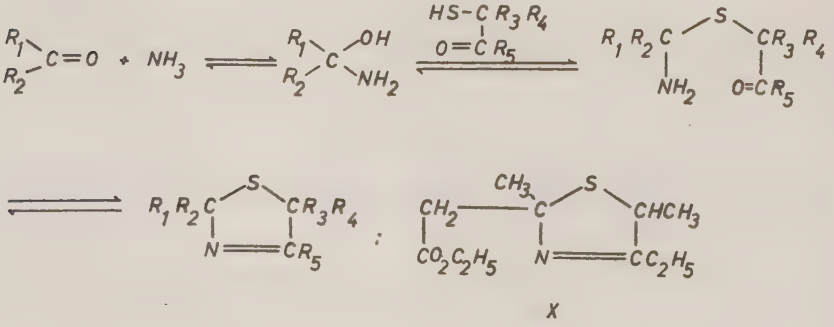


VIII IX

1.2

Darstellung von Δ3-Thiazolinderivaten

Nach F. ASINGER [13] sind die Δ3-Thiazoline nunmehr leicht zugänglich durch Kondensation einer α-Mercapto-Carbonylverbindung mit Ammoniak und einer weiteren Carbonylverbindung unter Austritt von Wasser:

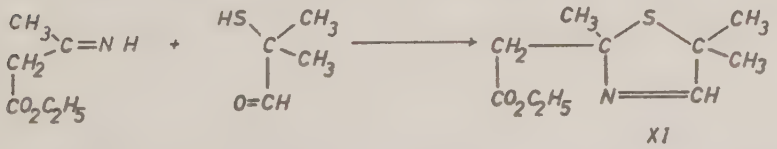


X

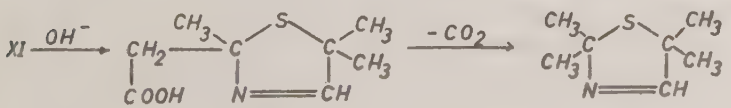
F. ASINGER, M. THIEL u. G. ESSER [14] stellten nach dieser Methode u. a. auch das Kondensationsprodukt von Acetessigsäure-äthylester mit α-Mercapto-diäthylketon und Ammoniak, den 2.5-Dimethyl-4-äthyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure-äthylester (X) dar. Bei dieser Umsetzung erwies es sich als günstig, Acetessigester und Ammoniak in Form von β-Amino-crotonsäure-äthylester in die Reaktion einzusetzen und das bei der Kondensation entstehende Wasser durch azeotrope Destillation zu entfernen.

Beim Versuch β-Amino-crotonsäure-äthylester mit α-Mercapto-isobutyraldehyd entsprechend zu kondensieren, ergab sich die Schwierigkeit, daß α-Mercapto-aldehyde im Gegensatz zu α-Mercapto-ketonen nur in Lösung und bei tiefen Temperaturen existenzfähig sind. α-Mercapto-aldehyde lassen sich nach T. BACCHETTI u. S. SARTORI [15] durch Umsetzen von α-Brom-aldehyden [33] mit methanolischer Natriumhydrogensulfid-Lösung bereiten. Die methanolische Lösung des α-Mercapto-aldehyds liefert mit Carbonylverbindungen und Ammoniak glatt die Δ3-Thiazoline [16]. Allerdings verhindert die Anwesenheit des Methanols die Abscheidung des Reaktionswassers durch azeotrope Destillation. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, wurde der α-Mercapto-isobutyraldehyd durch Sättigen einer Kalium-isopropylat-Suspension in Benzol mit Schwefelwasserstoff und Umsetzen mit α-Brom-isobutyraldehyd bereitet. Nach Zugabe des β-Amino-crotonsäure-äthylesters wird das Reaktionswasser durch azeotrope Destillation entfernt. Nachteilig ist dabei allerdings die geringe Löslichkeit des Kalium-isopropylats in Benzol, wie auch die Neigung des Benzols unter 0°C auszufrieren.

Durch Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsmittel und Trimethylammonium-hydrogensulfid anstelle von Alkali-hydrogensulfid lassen sich diese Nachteile vermeiden; allerdings muß dabei ein Azeotrop-Aufsatz nach S. WIDEQVIST [17] für schwere Schleppmittel verwendet werden.



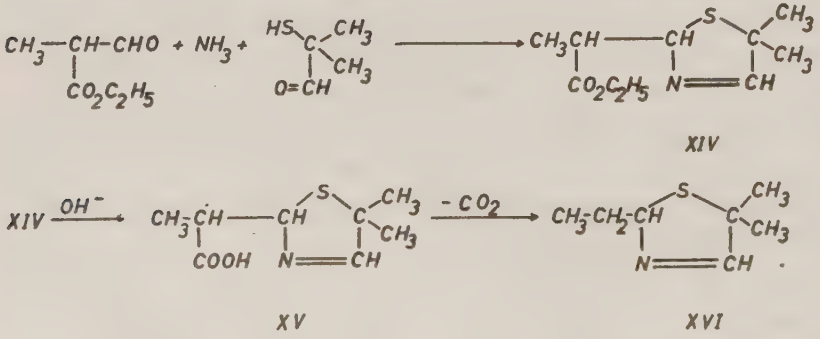
XI



XII XIII

Für die Verseifung des so erhaltenen 2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure-äthylester (XI) erweist sich die von L. CLAISEN [18] für die Verseifung von Glycidestern angegebene Vorschrift als besonders günstig. Die 2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure erleidet sehr leicht, besonders wenn Spuren Wasser oder Mineralsäure zugegen sind, Decarboxylierung zum 2.2.5.5-Tetramethyl-Δ3-thiazolin (XIII) [13]. Diese Abbaureaktion steht in Einklang mit der Konstitution von XII.

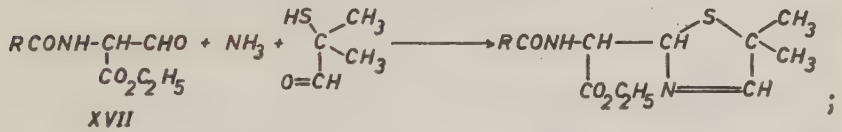
Die ASINGER-Kondensation von α-Formyl-propionsäure-äthylester mit α-Mercapto-isobutyraldehyd und Ammoniak verläuft glatt, wenn auch in mäßiger Ausbeute. Als Nebenreaktion tritt Selbstkondensation [23] zweier Molekeln α-Mercapto-isobutyraldehyd mit Ammoniak zu einem 3.3.6.6-Tetramethyl-2.5-endimino-dithian bzw. 2-(2'-Mercapto-2'-propyl)-5.5-dimethyl-Δ3-thiazolin ein. Die Verseifung des α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure-äthylesters (XIV) mit der stöchiometrischen Menge Alkali liefert die α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure (XV). XV läßt sich im Hochvakuum destillieren; beim Erhitzen im Wasserstrahlvakuum jedoch bildet sich unter Abspaltung von Kohlendioxyd das 2-Äthyl-5.5-dimethyl-Δ3-thiazolin (XVI) [13]:



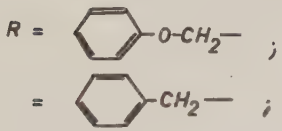
Die Darstellung des benötigten α-Formyl-propionsäure-äthylesters erfolgt durch Kondensation von Ameisensäure-äthylester mit Propionsäure-äthylester. Während Natrium als Kondensationsmittel [19] nur eine Ausbeute von ca. 25% an α-Formyl-propionsäure-äthylester liefert, versagt die von W. DEUSCHEL [20] für die Darstellung von Natrium-formyl-essigsäure-äthylester angegebene

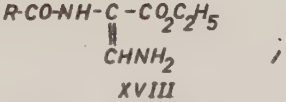
Vorschrift mit Natriumäthylat als Kondensationsmittel bei der Darstellung von α-Formyl-propionsäure-äthylester völlig. Die Methode von L. BEER u. P. HALBIG [21], Kohlenmonoxyd in die Lösung von Natriumäthylat und Propionsäure-äthylester in Äthanol unter Druck einzupressen, erscheint zwar günstig, konnte jedoch aus apparativen Gründen nicht durchgeführt werden. Erst die Verwendung von Natriumhydrid als Kondensationsmittel, wie von F. SWAMER und Ch. R. HAUSER [22] für die Darstellung von α-Benzoyl-buttersäure-methylester beschrieben, ergab eine Ausbeute von 50% d. Th.

Es lag nahe, die Synthese α-substituierter Δ3-Thiazolin-2-yl-essigsäuren durch ASINGER-Kondensation von Penaldinsäure-estern (XVII) [1c] mit Ammoniak und α-Mercapto-isobutyraldehyd zu versuchen:



XVII





XVIII

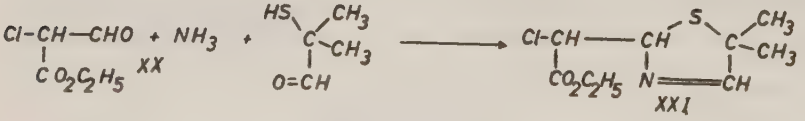
Penaldinsäuren sind die N-Acyl-Derivate des α-Formyl-glycins. (Vgl. Formel XVII, Benzyl-penaldinsäure-äthylester: R = C_6H_5-CH_2).
Penaldinsäure-äthylester lassen sich durch Esterkondensation von Ameisensäure-äthylester mit N-Acyl-glycin-äthylestern darstellen [1c]. Hierbei gelingt es, durch Anwendung von Natriumhydrid anstelle von Natriumäthylat als Kondensationsmittel, die Synthese zu vereinfachen und die Ausbeute zu steigern.

Beim Einsetzen der Penaldinsäure-äthylester (XVII) als Carbonyl-Komponente in die ASINGER-Kondensation wurden jedoch nicht die erwünschten Thiazoline-Δ3 erhalten, sondern außer dem Selbstkondensationsprodukt des α-Mercapto-isobutyraldehyds mit Ammoniak wurden nur die den Penaldinsäure-estern entsprechenden Amino-methylen-Verbindungen (XVIII) isoliert. Setzt man von vornherein die Amino-methylen-Verbindungen in die ASINGER-Kondensation ein und versucht, das entstehende Wasser durch azeotrope Destillation zu entfernen,

so findet keine Reaktion statt und man erhält die Amino-methylen-Verbindungen (XVIII) zurück.

Die Umsetzung von Penaldinsäure-estern (tert. Butyl-penaldinsäure-methylester, Benzyl-penaldinsäure-methylester, Phenoxy-methyl-penaldinsäure-methylester, Phenoxy-methyl-penaldinsäure-äthylester) mit Ammoniak und α-Mercapto-isobutyraldehyd wurde auch von E. BÖTTNER [24] mit negativem Ergebnis untersucht.

Auch 2-Phenyl-4-aminomethylen-oxazolon-5, Äthoxy-methylen-malonsäure-diäthylester, Amino-methylen-malonsäure-diäthylester und Formyl-chloressigsäure-diäthylester wurden als Carbonyl-Komponente in die ASINGER-Kondensation eingesetzt. Nur Formyl-chloressigsäure-äthylester (XX) kondensiert unter Bildung geringer Mengen eines Produktes, das laut IR-Spektrum 5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-chloressigsäure-äthylester (XXI) enthält:



Als Nachweis für das Vorhandensein oder Fehlen von Δ3-Thiazolinen im Reaktionsprodukt wurden die IR-Spektren herangezogen. Alle untersuchten Δ3-Thiazoline zeigen eine charakteristische, scharfe Absorptionsbande bei 1635-1660 cm^{-1}, die der C=N-Doppelbindung des Δ3-Thiazolinringes zuzuordnen ist. Außerdem absorbieren die Δ3-Thiazoline bei 893-905 cm^{-1}; vermutlich handelt es sich um eine Skelettschwingung unter Beteiligung der C=N-Doppelbindung. Für diese Zuordnung spricht, daß XII und XV in diesem Bereich nur eine schwache Bande zeigen, weil in diesen beiden Fällen die C=N-Doppelbindung teilweise durch Wasserstoff-Brückenbindung am Stickstoff beansprucht wird. Die Absorption bei 893-905 cm^{-1} leistet zur Identifizierung der Δ3-Thiazoline gute Dienste in den Fällen, in denen infolge Auftretens mehrerer Absorptionsbanden im Bereich von 1600-1800 cm^{-1} (C=O-Doppelbindung) die Zuordnung der C=N-Doppelbindungsbande bei 1635-1660 cm^{-1} erschwert ist.

Nachdem alle Versuche durch ASINGER-Kondensation zu α-N-acylamino-substituierten Δ3-Thiazolin-2-yl-essigsäuren zu gelangen fehlgeschlagen waren, suchte E. BÖTTNER [24] nach anderen Synthesemöglichkeiten für Δ3-Thiazoline.

Ausgehend von der von F. ASINGER u. Mitarbeitern [25] gemachten Beobachtung, daß Cyclohexanon mit 2.2.4-Trimethyl-Δ3-thiazolin in einer Austausch-Reaktion das 2.2-Pentamethylen-4-methyl-Δ3-thiazolin liefert, versuchte er, die Austausch-Reaktion mit Penaldinsäure-estern durchzuführen, jedoch ohne den erhofften Erfolg. Auch der Versuch, durch Abspaltung von Blausäure aus 4-Cyano-thiazolidinen zu Δ3-Thiazolinen zu gelangen [24], glückte nur bei einfachen Alkyl-thiazolinen.

1.3

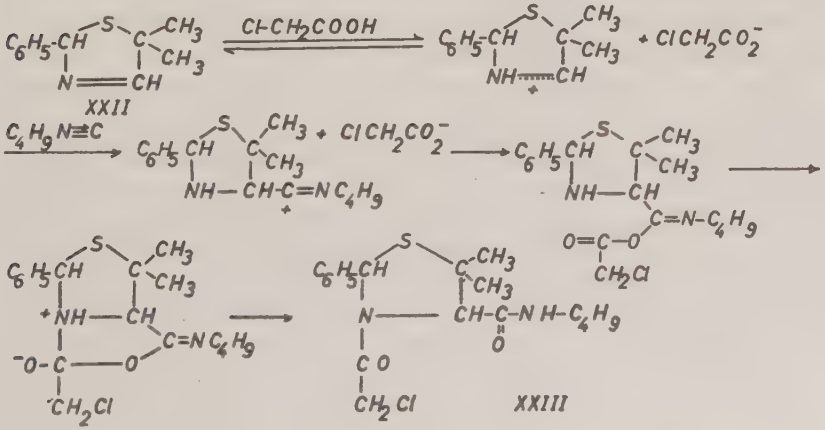
Immonium-Ionen aus Δ3-Thiazolinen

1.31

Umsetzung von Δ3-Thiazolinen mit Carbonsäuren und Isonitrilen

Im Hinblick auf geplante β-Lactam-Synthesen (vgl. Seite 4) galt es, durch Vorversuche zu klären, ob die Δ3-Thiazoline überhaupt in der Lage sind, als cyclische SCHIFF-Basen mit Carbonsäuren und Isonitrilen zu reagieren.

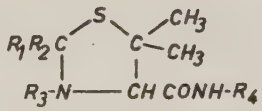
2-Phenyl-5.5-dimethyl-Δ3-thiazolin wurde mit Eisessig bzw. Monochlor-essigsäure und verschiedenen Isonitrilen in Benzol oder Methylenchlorid umgesetzt. Am Beispiel der Umsetzung von 2-Phenyl-5.5-dimethyl-Δ3-thiazolin (XXII) mit Monochlor-essigsäure und n-Butyl-isocyanid zu 2-Phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-butylamid (XXIII) sei der Reaktionsweg erläutert:



Dagegen gelang es nicht, 2-Phenyl-5.5-dimethyl-Δ3-thiazolin mit Stickstoffwasserstoffsäure und Isopropyl-isocyanid umzusetzen.

Ferner wurden 2.2.5.5-Tetramethyl-Δ3-thiazolin, 2-Äthyl-5.5-dimethyl-Δ3-thiazolin, α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure-äthylester und 2.2.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure-äthylester mit Carbonsäuren und Isonitrilen zur Reaktion gebracht. Die so erhaltenen Thiazolidin-4-carbonsäure-alkylamide sind farblose Substanzen von hoher Kristallisationstendenz.

Tabelle der dargestellten N-Acyl-thiazolidin-4-carbonsäure-alkylamide der Formel:



R_1	R_2	R_3	R_4	Ausbeute	Schmp.	Versuch Nr.
Phenyl-	H-	Acetyl-	Cyclo-hexyl-	36 %	199-201°	2.4/1
Phenyl-	H-	Chlor-acetyl-	n-Butyl-	48 %	172-173°	2.4/2
Phenyl-	H-	Chlor-acetyl	t. Butoxy-carbonyl-methyl-	35 %	168-169°	2.4/3
Äthyl-	H-	Chlor-acetyl-	t. Butyl-	75 %	162-163°	2.4/5
Methyl-	Methyl-	Chlor-acetyl-	t. Butyl-	70 %	129-131°	2.4/6
α-Carbiso-propyloxy-äthyl-	H-	Acetyl-	n-Butyl-	30 %	136-137°	2.4/7
α-Carbäth-oxy-äthyl-	H-	Chlor-acetyl-	t. Butyl-	48 %	145-147°	2.4/8
Carbäthoxy-methyl	Methyl-	Chlor-acetyl-	t. Butyl-	60%	146-148°	2.4/9

1.32

β-Lactame aus Δ3-Thiazolinen

Da sich Umsetzungen von Δ3-Thiazolinen mit Carbonsäuren und Isonitrilen glatt vollziehen, ist zu erwarten, daß α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure (XV) mit Isopropyl-isocyanid zum 6-Methyl-penicillansäure-isopropylamid +) (XXVII) reagiert.

Um zu verhindern, daß der gebildete β-Lactam-Ring durch Solvolyse wieder geöffnet wird, wurden die ersten Reaktionen in nicht acylierbaren Lösungsmitteln vorgenommen.

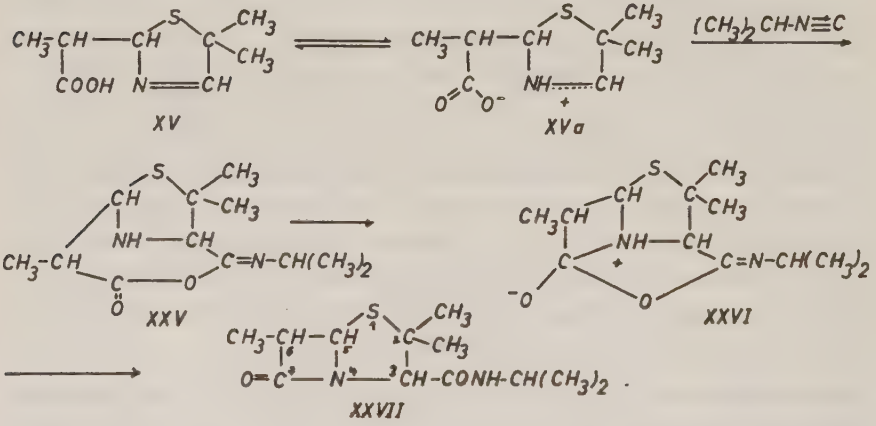
Beim Vereinigen von α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit Isopropyl-isocyanid in Petroläther entstand jedoch ein blaßgelbes, amorphes Pulver (XXIV), das sich aus keinem der gängigen Lösungsmittel umkristallisieren ließ. Vermutlich handelt es sich um ein Polykondensationsprodukt. Im IR-Spektrum des Rohproduktes zeigte sich bei 1730-1760 cm^{-1}, dem Wellenlängenbereich der β-Lactam-Bande, eine schwache Absorption. Da zum Zeitpunkt dieses Versuchs die Möglichkeit, 6-Methyl-penicillansäure-alkylamide durch Sublimation im Hochvakuum abzutrennen, noch nicht bekannt war, wurde versucht, das erwartete β-Lactam durch Umfällen und Extrahieren aus Petroläther zu isolieren. Die Anreicherung gelang soweit, daß an der Bildung des 6-Methyl-penicillansäure-isopropylamids nicht mehr gezweifelt werden konnte; es war jedoch nicht möglich, so zu einem analysenreinen Produkt zu gelangen.

Nun wurde versucht, die Ausbeute durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen zu steigern. Dabei zeigte sich, daß die Ausbeute sich durch Variieren des nicht acylierbaren Lösungsmittels nicht wesentlich erhöhen läßt. Auch die Konzentration der Reaktionspartner hat wenig Einfluß auf den Ablauf der Reaktion. Ferner wurde versucht, durch Zusatz von Stoffen, die eine katalytische Wirkung erwarten ließen, eine Ausbeuteverbesserung zu erzielen. Säuren (α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure im Überschuß), Basen (Triäthylamin), Neutralsalze (Lithiumchlorid) und prototrope Katalysatoren (α-Pyridon) führten nicht zu der gewünschten Steigerung der Ausbeute.

Erst Umsetzungen im zweiphasigen System Wasser/Petroläther ermöglichten zufriedenstellende Ausbeuten. In Wasser/Dioxan kann die Reaktion auch homogen geführt werden. Bei der Verwendung von Wasser allein übernimmt das Isonitril die Rolle des organ. Lösungsmittels, jedoch wurde geringere Ausbeute erhalten.

+) Nomenklatur nach einem Vorschlag von J.C.SHEEHAN [27].

Das IR-Spektrum des Rohproduktes zeigt, daß in Wasser/Petroläther die Reaktion nahezu quantitativ verläuft. Die Abtrennung von anhaftenden geringen Mengen Polykondensationsprodukt durch Umfällen oder Umkristallisieren erwies sich als schwierig. Es zeigte sich jedoch, daß sich das 6-Methyl-penicillansäure-isopropylamid unzersetzt im Hochvakuum sublimieren läßt. So ist es möglich, Methyl-penicillansäure-alkylamide zu isolieren. α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure wurde mit Äthyl-, Isopropyl-, tert. Butyl- und Cyclohexyl-isocyanid umgesetzt. Die Ausbeuten lagen bei 50-60%, bei Cyclohexyl-isocyanid allerdings nur bei 17%. Der Reaktionsmechanismus sei am Beispiel der Bildung von 6-Methyl-penicillansäure-isopropylamid erläutert:



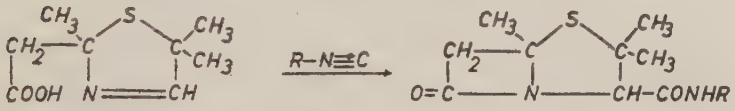
Das IR-Spektrum der α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure (XV) weist auf eine starke Wasserstoffbrückenbindung hin. Man kann daher annehmen, daß XV in wäßriger Lösung zum Teil als Zwitter-Ion (XVa) vorliegt. Dieses Immonium-Betain vereinigt sich mit Isopropyl-isocyanid zu einem cyclischen Primäraddukt (XXV), das sich als starkes Acylierungsmittel (Imino-anhydrid) durch transannulare Umacylierung zum 6-Methyl-penicillansäure-isopropylamid (XXVII) stabilisiert.

Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus ist zwar nicht bewiesen, erscheint aber plausibel. Die durchlaufenen Zwischenstufen XXV und XXVI bedingen durch ihren bicyclischen bzw. tricyclischen Aufbau eine cis-Anordnung des β-Lactam-

ringes und der Carbonamid-Gruppe am Thiazolidinring im Endprodukt, d.h. die Stereochemie des Endproduktes XXVII wird vollständig vorausbestimmt durch die Konstitution des Ausgangsmaterials XV.

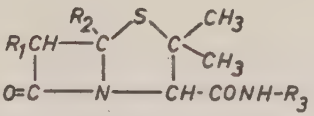
In den natürlich vorkommenden Penicillinderivaten stehen der β-Lactamring und die Carboxyl-Funktion in trans-Beziehung zueinander [1a].

Die Vereinigung von 2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure (XII) mit Alkyl-isocyaniden in Wasser/Petroläther verläuft unter Bildung von 5-Methyl-penicillansäure-alkylamiden (XXVIII). Äthyl-, Isopropyl- und tert. Butyl-isocyanid liefern Ausbeuten um 90%, 5-Methyl-penicillansäure-cyclohexylamid wird nur in einer Ausbeute von 34% erhalten:



XII XXVIII

Tabelle der dargestellten Methyl-penicillansäure-alkylamide der Formel:



R_1	R_2	R_3	Ausbeute	Schmp.	Versuch Nr.
Methyl-	H-	Äthyl-	56 %	83- 85°	2.53/1
Methyl-	H-	Isopropyl-	59 %	107-109°	2.53/3
Methyl-	H-	t. Butyl-	48 %	105-108°	2.53/6
Methyl-	H-	Cyclohexyl-	17 %	146-148°	2.53/8
H-	Methyl-	Äthyl-	89 %	80- 81°	2.54/1
H-	Methyl	Isopropyl-	94 %	64- 66°	2.54/2
H-	Methyl	t. Butyl-	88 %	133-134°	2.54/3
H-	Methyl-	Cyclohexyl-	34 %	92- 93°	2.54/4

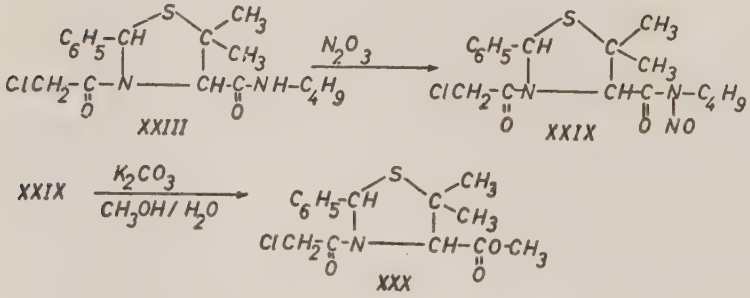
1.33

Zur Konstitution der Reaktionsprodukte

Durch verschiedene Abbaureaktionen wurde versucht, die angenommene Konstitution der Reaktionsprodukte zu beweisen.

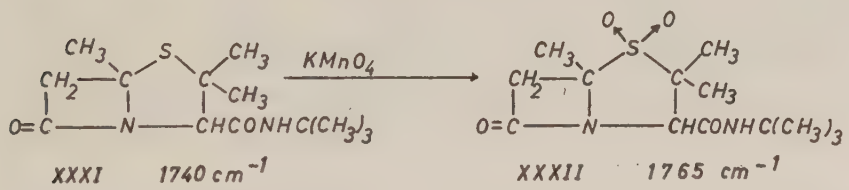
R. HUISGEN u. Mitarbeiter [26] zeigten, daß sich Acyl-alkyl-amide durch Nitrosieren und anschließendes Zersetzen in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Ester oder Carbonsäuren überführen lassen. Ließe sich diese Reaktionsfolge auf die Thiazolidin-4-carbonsäure-alkylamide und die Methyl-penicillansäure-alkylamide übertragen, so könnte dadurch die Konstitution dieser Verbindungen gestützt werden. Ferner wäre die Möglichkeit gegeben, von den Methyl-penicillansäure-alkylamiden zu den freien Methyl-penicillansäuren zu gelangen.

Als Vorversuch wurde 2-Phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-butylamid (XXIII) durch Behandeln mit nitrosen Gasen in N-Nitroso-2-phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-butylamid (XXIX) übergeführt. Bei der Zersetzung von XXIX mit Kaliumcarbonat in Methanol/Wasser entstand 2-Phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (XXX). Bei der Zersetzung von XXIX mit Kaliumhydroxyd in Wasser/Dioxan wurde zwar eine Carbonsäure erhalten, die gefundenen Analysenwerte stehen jedoch nicht im Einklang mit der erwarteten 2-Phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure.



Es gelang nicht, 5-Methyl-penicillansäure-äthylamid zu nitrosieren. Dies entspricht den Erfahrungen [1d] bei der Nitrosierung von Derivaten des natürlichen Penicillins.

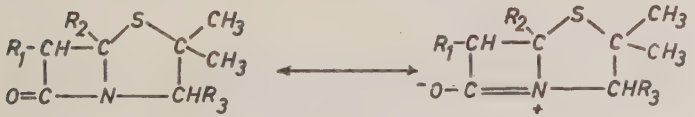
Während am Stickstoff unsubstituierte Thiazolidine bei der Behandlung mit Oxydationsmitteln Ringöffnung erleiden [28], lassen sich N-acylierte Thiazolidine durch Oxydation mit Kaliumpermanganat oder Wasserstoffperoxyd in die Thiazolidin-S-dioxyde überführen [1e, 28, 29]. Auch Thiazolidin-β-lactame liefern als N-acylierte Thiazolidine in glatter Reaktion die Sulfone. J. C. SHEEHAN [29] fand bei der Oxydation des 6-Phthalimido-penicillansäure-methylesters zum entsprechenden Sulfon, daß sich die Absorptionsbande des β-Lactam-carbonyls um ca. 23 cm^{-1} nach höheren Wellenzahlen hin verschiebt. 5-Methyl-penicillansäure-tert. butylamid (XXXI) liefert bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat 5-Methyl-penicillansäure-tert. butylamid-S-dioxyd (XXXII), das eine um ca. 25 cm^{-1} nach höheren Wellenzahlen verschobene β-Lactam-Bande zeigt:



XXXI 1740 cm^{-1} XXXII 1765 cm^{-1}

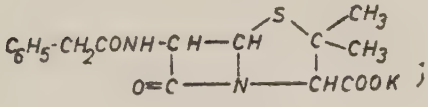
Die Möglichkeit XXXI zum cyclischen Sulfon zu oxydieren und die Verschiebung der β-Lactam-Bande nach höheren Frequenzen sprechen für die angenommene Konstitution.

Thiazolidin-β-lactame sollten reaktionsfähiger sein als monocyclische β-Lactame, da in den Thiazolidin-β-lactamen die Säureamid-Mesomerie aus Ringspannungsgründen erschwert ist [11, 12]

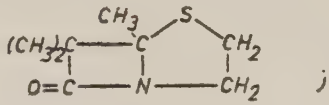


Diese Annahme einer sterischen Mesomeriehinderung reicht jedoch nicht aus, um die hohe Reaktivität des Benzyl-penicillins (XXXIII) zu erklären. Es sind nämlich einige Thiazolidin-β-lactame bekannt (XXXIVa-c) [1g], die gegenüber

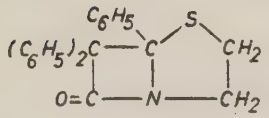
nucleophilen Agenzien wesentlich reaktionsträger sind als Benzyl-penicillin. Auch die 5- und 6-Methyl-penicillansäure-alkylamide, die im wäßrigen Medium dargestellt werden, zeigen eine beachtliche Stabilität. Man nimmt daher an [1g], daß der Acylamino-Rest in der 6-Stellung des Benzyl-penicillins einen entscheidenden Einfluß auf die Stabilität des β-Lactamringes hat.



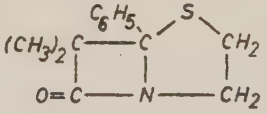
XXXIII



XXXIVa



XXXIVb



XXXIVc

Immerhin läßt sich der β-Lactamring des 5-Methyl-penicillansäure-tert. butylamids mit Methanol schon bei Raumtemperatur innerhalb von 14 Tagen öffnen.

5- und 6-Methyl-penicillansäure-alkylamide zeigen in vitro keine antibiotische Aktivität gegenüber gram-positiven und gram-negativen Bakterien [+]).

[+]) Herrn Dr. E.AUHAGEN, Elberfeld, danke ich für die Durchführung des biologischen Tests.

2. EXPERIMENTELLER TEIL

2.1
Ausgangsmaterialien

2.11
α-Formyl-carbonsäureester

2.11/1
α-Formyl-propionsäure-äthylester mit Natriumäthylat als Kondensationsmittel [20]

W. DEUSCHEL [20] gibt für das Natriumsalz des Formyl-essigsäure-äthylesters eine Ausbeute von 60.5% d. Th. an. Trotz viermaliger Wiederholung des Versuches (wobei auf Reinheit der verwendeten Ausgangsstoffe, Luft- und Feuchtigkeitsausschluß während der Reaktion sowie Einhaltung von vorgeschriebenen Temperaturgrenzen geachtet wurde) ließ sich die Ausbeute an freiem α-Formyl-propionsäure-äthylester nicht über 8% steigern.

2.11/2
α-Formyl-propionsäure-äthylester mit Natrium als Kondensationsmittel [19]

Die nach H. HARKINS u. T. B. JOHNSON [19] gewonnene wäßrige Lösung des Natriumsalzes des Formyl-propionsäure-äthylesters wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit dreimal je 100 ccm Äther extrahiert. Die ätherischen Auszüge werden über geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet, der Äther unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert.
Ausbeute: 28.0 g (21.5% d. Th.)
Sdp. 45-50°/12 Torr n_D^{20} : 1.4248

2.11/3
α-Formyl-propionsäure-äthylester mit Natriumhydrid als Kondensationsmittel [22]

Ein mit Rückflußkühler, Rührwerk mit HERSHBERG-Rührer [31] und Tropftrichter versehener 2 l-Dreihalskolben wird unter strömendem Stickstoff mit 240 g (2.00 Mol) einer 20proz. Dispersion von Natriumhydrid in Xylol und 250 ccm abs. Äther beschickt. 102 g (1.00 Mol) Propionsäure-äthylester und 111 g (1.50 Mol) Ameisensäure-äthylester werden unter Eiskühlung im Verlauf von 2 Stdn. eingetropft. Nach vier Stunden ist die Gasentwicklung beendet und das

Reaktionsgemisch wird in 500 ccm Eiswasser eingetragen. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 100 ccm Eiswasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Auszüge werden mit 200 ccm Äther überschichtet und unter Rühren mit eiskalter verd. Schwefelsäure (110 ccm konz. Schwefelsäure und 500 ccm Wasser) angesäuert. Man trennt die organische Phase ab und schüttelt noch dreimal mit je 100 ccm Äther aus. Die vereinigte ätherische Lösung wird über geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet und destilliert.
Ausbeute: 65.5 g (50% d. Th.)
Sdp. 46-48°/12 Torr n_D^{20} : 1.4242

2.11/4
α-Formyl-propionsäure-isopropylester

Die Darstellung erfolgt analog 2.11/2. Aus 116 g (1.00 Mol) Propionsäure-isopropylester und 132 g (1.50 Mol) Ameisensäure-isopropylester erhält man 32.0 g (22% d. Th.) α-Formyl-propionsäure-isopropylester. Die Substanz läßt sich nicht analysenrein gewinnen.
Sdp. 50-55°/12 Torr

2.11/5
α-Formyl-phenoxyessigsäure-isopropylester

Analog 2.11/2 erhält man aus 170 g (0.88 Mol) Phenoxyessigsäure-isopropylester und 120 g (1.35 Mol) Ameisensäure-isopropylester 120 g (61.5% d. Th.) α-Formyl-phenoxyessigsäure-isopropylester. Die Verbindung ist schwer zu reinigen.
Schmp. 112-115° Sdp. 76-77°/0.01 Torr

(204) 3.592 mg Subst., 2.010 mg H_2O und 8.248 mg CO_2

$C_{12}H_{14}O_4$ (222.2)	ber.	C 64.80	H 6.30
	gef.	62.66	6.26

2.11/6
Formyl-monochloressigsäure-äthylester [32]

Die Darstellung erfolgt analog 2.11/3. Aus 122.5 g (1.00 Mol) Monochlor-essigsäure-äthylester, 81.5 g (1.10 Mol) Ameisensäure-äthylester und 96 g (2.00 Mol) einer 50proz. Dispersion von Natriumhydrid in Öl werden 76.0 g (50.5% d. Th.) Formyl-chloressigsäure-äthylester erhalten.
Sdp. 68-72°/12 Torr.

2.11/7

α-Phenylacetyl-amino-β-hydroxy-acrylsäure-äthylester (Benzyl-penaldinsäure-äthylester) [1c]

44.2 g (200 mMol) Phenacetursäure-äthylester, 16.3 g (200 mMol) Ameisensäure-äthylester und 48 g (400 mMol) einer 20proz. Natriumhydrid-Dispersion wurden in 150 ccm abs. Benzol analog 2.11/3 umgesetzt. Erhalten wurden 33.5 g (67% d.Th.) eines gelben Öles, das mit Eisen(III)-chlorid-Lösung in Methanol die bekannte Purpurfärbung [1c] gibt. Die geringe Beständigkeit des Benzyl-penaldinsäure-äthylesters verhindert eine weitere Reinigung.

2.12

Amino-acrylsäureester

2.12/1

α-Phenoxy-β-amino-acrylsäure-isopropylester

Man läßt 22.2 g (0.10 Mol) α-Formyl-phenoxyessigsäure-isopropylester mit 100 ccm (0.10 Mol) 1n Ammoniak in Isopropanol bis zum Verschwinden des Ammoniakgeruches stehen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus Essigester/Petroläther erhält man 9.00 g (40.5% d.Th.) farbloser Nadeln vom Schmp. 75-76°.

(223) 2.856 mg Subst., 1.760 mg H_2O und 6.820 mg CO_2
2.905 mg Subst., 0.179 ccm N_2 bei 24°/720 Torr

$C_{12}H_{15}NO_3$ (221.3)	ber.	C 65.14	H 6.83	N 6.33
	gef.	65.16	6.89	6.70

2.12/2

α-Phenylacetyl-amino-β-amino-acrylsäure-äthylester

Man löst 33.5 g Benzyl-penaldinsäure-äthylester in 200 ccm abs. Äther und leitet trockenen Ammoniak ein, bis sich die Lösung nicht mehr trübt. Das abgeschiedene Öl kristallisiert beim Stehen im Kühlschrank. Man saugt ab und kristallisiert aus wenig Aceton um.
Ausbeute: 9.95 g (30% d.Th.)
Schmp. 133-135°

(508/02) 2.613 mg Subst., 1.557 mg H_2O und 6.021 mg CO_2
3.070 mg Subst., 0.314 ccm N_2 bei 23°/723 Torr

$C_{13}H_{16}N_2O_3$ (248.3)	ber.	C 62.89	H 6.50	N 11.28
	gef.	62.88	6.67	11.23

2.2
△3-Thiazoline

2.2/1
2-Äthyl-5.5-dimethyl-thiazolin-△3, 2-Phenyl-5.5-dimethyl-thiazolin-△3 und 2.2.5.5-Tetramethyl-thiazolin-△3

Die Darstellung dieser Thiazoline erfolgt nach F. ASINGER et al. [16]. Ergänzend zu den Angaben der Literatur wurde gefunden:

2-Phenyl-5.5-dimethyl-thiazolin-△3:
Ausbeute 55% d.Th., Lit. 34% d.Th.
Schmp. 54°, Lit. keine Angabe

2.2.5.5-Tetramethyl-thiazolin-△3:
Ausbeute 71% d.Th., Lit. keine Angabe
Schmp. 52.5-53°, Lit. keine Angabe
Schmp. des Picrates (aus Äther) 132-133°, Lit. keine Angabe
2.2.5.5-Tetramethyl-thiazolin-△3 wird von ASINGER erwähnt [13], aber nicht näher beschrieben. Die große Flüchtigkeit (hohe Molekülsymmetrie) beeinträchtigt die Genauigkeit der Elementaranalyse.

(Tetra) 2.970 mg Subst., 2.340 mg H_2O und 5.870 mg CO_2
3.249 mg Subst., 0.255 ccm N_2 bei 26°/718 Torr

$C_7H_{13}NS$ (143.3)	ber.	C 58.69	H 9.15	N 9.78
	gef.	53.94	8.81	8.46

Das Picrat ergibt bessere Analysendaten:

(1109/02) 2.892 mg Subst., 1.180 mg H_2O und 4.492 mg CO_2
3.184 mg Subst., 0.437 ccm N_2 bei 26°/707 Torr

$C_{13}H_{16}N_4O_7S$ (372.4)	ber.	C 41.93	H 4.33	N 15.05
	gef.	42.39	4.56	14.58

2.2/2

2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure-äthylester

In einem 1 l-Dreihalskolben, versehen mit Rückflußkühler, Rührwerk und Tropftrichter, wird eine Kaliumisopropylat-Lösung aus 39.1 g (1.00 Mol) Kalium und 153 ccm abs. Isopropanol in 300 ccm abs. Benzol bei 0° mit trockenem Schwefelwasserstoff gesättigt. Unter Rühren gibt man 151 g (1.00 Mol) α-Brom-isobutyraldehyd [33] so langsam zu, daß die Temperatur nicht ansteigt. Anschließend werden 129 g (1.00 Mol) β-Amino-crotonsäure-äthylester [34] zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Verlauf von 1.5 Stunden bis zum Sieden erhitzt. Unter Anwendung eines Wasserabscheiders wird ein Teil des Reaktionswassers ausgekreist. Nach acht Stunden haben sich 15.7 ccm wäßrige Phase abgeschieden. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit 2 l Eiswasser und schüttelt viermal mit je 200 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) aus. Die vereinigten Petrolätherlösungen werden über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird i. Vak. fraktioniert (50-cm-Vakuummantel-VIGREUX-Kolonne mit NORMAG-Vakuum-Kolonnenkopf).

Vorlauf: 67-75°/2 Torr 61.0 g
Fraktion I 75-79°/2 Torr 68.6 g
Fraktion II 79-87°/2 Torr 21.3 g

Der Vorlauf besteht hauptsächlich aus β-Amino-crotonsäure-äthylester.

Fraktion I wird auf eine Aluminiumoxyd-Säule (3.5 ccm Ø x 15 cm, Aluminiumoxyd WOELM, neutral, Akt.-Stufe I) gegeben. Man wäscht mit 500 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) aus. Nach Entfernen des Petroläthers wird die gereinigte Fraktion I mit der Fraktion II vereinigt und einer nochmaligen fraktionierten Destillation unterworfen.

Sdp. 82-84°/2 Torr
Ausbeute: 77.5 g (36 % d. Th.)

(417) 5.506 mg Subst., 3.929 mg H_2O und 11.278 mg CO_2
3.461 mg Subst., 0.190 ccm N_2 bei 27°/724 Torr

$C_{10}H_{17}NO_2S$ (215.3)	ber.	C 55.78	H 7.96	N 6.50
	gef.	55.90	7.98	5.95

2.2/3

2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure-äthylester

Vgl. 2.2/2. Die Lösung von 33 g (0.55 Mol) Trimethylamin in 200 ccm Methylenchlorid wird bei -30° mit trockenem Schwefelwasserstoff gesättigt und mit 75.5 g (0.50 Mol) α-Brom-isobutyraldehyd versetzt. Nach 15 Minuten werden 64.5 g (0.50 Mol) β-Amino-crotonsäure-äthylester zugegeben. Nun erhitzt man unter Verwendung eines Wasserabscheiders nach WIDEQVIST [17] bis zur Abscheidung von 7.5 ccm Wasser (ca. 11 Stdn.) unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird in 1 l Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Lösung zweimal mit je 100 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigte Methylenchloridlösung über Calciumchlorid, engt ein und reinigt das Rohprodukt durch Destillation (s.o.).
Ausbeute: 42.4 g (40% d.Th.)
Sdp. 80-85°/2 Torr

2.2/4

α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure-äthylester

In einem 1 l-Dreihalskolben, versehen mit Rückflußkühler, Rührwerk und Gaseinleitungsrohr bzw. Tropftrichter, wird eine Natriumäthylat-Lösung aus 7.10 g (308 mMol) Natrium und 150 ccm abs. Äthanol mit trockenem Schwefelwasserstoff bei -15° gesättigt. Anschließend werden 46.5 g (308 mMol) α-Brom-isobutyraldehyd unter Rühren bei -10° innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Dann gibt man bei ca. 20° 40.0 g (308 mMol) α-Formyl-propionsäure-äthylester zu. 2½ bis 3 Stunden leitet man einen kräftigen Strom trockenen Ammoniaks ein. Das Reaktionsgemisch gießt man in 750 ccm Eiswasser, trennt die organische Phase ab und schüttelt viermal mit je 100 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) aus. Nach Trocknen über wasserfreiem Calciumchlorid wird i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wird i.Vak. fraktioniert destilliert. (50-cm-Vakuummantel-VIGREUX-Kolonne mit NORMAG-Vakuum-Kolonnenkopf).

Fraktion I : 17.1 g (62-68°/2 Torr)
Fraktion II: 13.2 g (68-75°/2 Torr)

Fraktion I wird auf eine Aluminiumoxyd-Säule (3.5 cm Ø x 15 cm, Aluminiumoxyd WOELM, basisch, Akt.-Stufe I) gegeben und mit 300 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) eluiert. Durch Aufdestillieren erhält man 11.4 g, Sdp. 68-70°/2 Torr.

Das Destillat wird mit Fraktion II vereinigt.
Ausbeute: 24.6 g (37% d. Th.)
Die Verbindung konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

(71/1) 3.160 mg Subst., 2.570 mg H_2O und 6.310 mg CO_2
2.407 mg Subst., 0.123 ccm N_2 bei 23°/726 Torr

$C_{10}H_{17}NO_2S$ (215.3)	ber.	C 55.78	H 7.96	N 6.50
	gef.	54.49	9.10	5.65

2.2/5
α-(5.5-Dimethyl-△3-thiazolin-2-yl)-propionsäure-isopropylester

Analog 2.2/4 erhält man aus 6.9 g (300 mMol) Natrium, 45.0 g (300 mMol) α-Brom-isobutyraldehyd und 43.2 g (300 mMol) α-Formyl-propionsäure-isopropylester 26.0 g (39% d. Th.) an α-(5.5-Dimethyl-△3-thiazolin-2-yl)-propionsäure-isopropylester.
Sdp. 117-127°/12 Torr

(151) 2.775 mg Subst., 2.030 mg H_2O und 5.720 mg CO_2
3.138 mg Subst., 0.167 ccm N_2 bei 25°/718 Torr

$C_{11}H_{19}NO_2S$ (229.3)	ber.	C 57.48	H 8.32	N 6.12
	gef.	56.25	8.18	5.75

2.2/6
5.5-Dimethyl-△3-thiazolin-(2-yl)-monochloressigsäure-äthylester

9.2 g (400 mMol) Natrium, 150 ccm abs. Äthanol, 60.4 g (400 mMol) α-Brom-isobutyraldehyd sowie 60.0 g (400 mMol) Formyl-chloressigsäure-äthylester werden analog 2.2/4 umgesetzt und aufgearbeitet.

Man erhält folgende Fraktionen:

Vorlauf	: 50-120°/2 Torr	27.2 g	
Fraktion I	: 120-130°/2 Torr	0.49 g	(0.5% d. Th.)
Fraktion II	: 130-140°/2 Torr	3.51 g	

Der Vorlauf besteht vermutlich aus Selbstkondensationsprodukt [23] des α-Mercapto-isobutyraldehyds mit Ammoniak (identifiziert durch IR-Spektrum). Fraktion I enthält laut IR-Spektrum 5.5-Dimethyl-△3-thiazolin-(2-yl)-monochloressigsäure-äthylester, der wegen der geringen Ausbeute nicht isoliert werden kann. Fraktion II besteht aus gelblichen, stickstofffreien Kristallen vom Schmp. 95-96°.

(713 k) 3.968 mg Subst., 1.713 mg H_2O und 4.829 mg CO_2
gef. C 33.21 H 4.83

2.2/7
Umsetzung von α-Phenoxy-formyl-essigsäure-isopropylester mit α-Mercapto-isobutyraldehyd und Ammoniak

2.30 g (100 mMol) Natrium, 15.1 g (100 mMol) α-Brom-isobutyraldehyd, 100 ccm abs. Isopropanol sowie 22.2 g (100 mMol) α-Phenoxy-formyl-essigsäure-isopropylester werden analog 2.2/4 umgesetzt. Bei der Destillation i.Vak. erhält man 9.80 g eines blaßgelben Öls vom Sdp. 70-90°/2 Torr. Laut IR-Spektrum handelt es sich um das Kondensationsprodukt aus α-Mercapto-isobutyraldehyd und Ammoniak. Aus dem Destillationsrückstand können 2.40 g α-Phenoxy-β-amino-acrylsäure-isopropylester isoliert werden (identifiziert durch Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe und IR-Spektrum).

2.2/8
Umsetzung von Äthoxy-methylen-malonsäure-diäthylester mit α-Mercapto-isobutyraldehyd und Ammoniak

2.30 g (100 mMol) Natrium in 35 ccm abs. Methanol, 15.1 g (100 mMol) α-Brom-isobutyraldehyd und 21.6 g (100 mMol) Äthoxy-methylen-malonsäure-diäthylester [35] werden analog 2.2/4 umgesetzt. Als Reaktionsprodukte werden das Kondensationsprodukt [23] des α-Mercapto-isobutyraldehyds mit Ammoniak (nachgewiesen durch IR-Spektrum) sowie Amino-methylen-malonsäure-diäthylester (identifiziert durch Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe und IR-Spektrum) gefunden.

2.2/9
Umsetzung von Benzyl-penaldinsäure-äthylester mit α-Mercapto-isobutyraldehyd und Ammoniak

1.15 g (50.0 mMol) Natrium, 50 ccm abs. Äthanol, 7.05 g (50.0 mMol) α-Brom-isobutyraldehyd sowie 15.0 g (ca. 60.0 mMol) Benzyl-penaldinsäure-äthylester werden analog 2.2/4 umgesetzt. Beim Aufarbeiten wird in Methylenchlorid aufgenommen. Nach Trocknen über geglühtem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 14.65 g einer gelben, amorphen Masse, aus der beim Umkristallisieren aus Äthanol 5.12 g α-Phenacetyl-amino-β-amino-acryl-

säure-äthylester (identifiziert durch Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe und IR-Spektrum) isoliert werden können. Beim Einengen der äthanolischen Lösung erhält man 8.50 g eines gelben, amorphen Pulvers, das auf Grund des IR-Spektrums (Fehlen der C=N Doppelbindungsbande und der Amid II Bande) nicht das gewünschte Produkt sein kann; dieselbe Substanz erhielt auch E. BÖTTNER [24] auf anderem Wege.

2.2/10

Umsetzung von α-Phenoxy-β-amino-acrylsäure-isopropylester mit α-Mercapto-isobutyraldehyd

690 mg (30.0 mMol) Kalium, 50 ccm abs. Isopropanol, 4.55 g (30.0 mMol) α-Brom-isobutyraldehyd und 6.65 g (30.0 mMol) α-Phenoxy-β-amino-acrylsäure-isopropylester werden analog 2.2/2 umgesetzt. Bei 10stündigem Kochen unter Rückfluß wird keine Wasserabscheidung beobachtet. Nach Abdestillieren des Vorlaufs, der laut IR-Spektrum keine Thiazolin enthält und vermutlich aus Zersetzungsprodukten des α-Mercapto-isobutyraldehyds besteht, erhält man einen Rückstand von 2.10 g aus dem 1.80 g unveränderter α-Phenoxy-β-amino-acrylsäure-isopropylester (nachgewiesen durch Misch-Schmp. mit einer auth. Probe und IR-Spektrum) isoliert werden können.

2.2/11

Umsetzung von α-Phenacetyl-amino-β-amino-acrylsäure-äthylester mit α-Mercapto-isobutyraldehyd

Analog 2.2/3 werden 10 ccm (110 mMol) Trimethylamin, 15.1 g (100 mMol) α-Brom-isobutyraldehyd sowie 24.8 g (100 mMol) α-Phenacetyl-amino-β-amino-acrylsäure-äthylester umgesetzt. Nach 4stündigem Kochen unter Rückfluß haben sich im WIDEQVISTschen Wasserabscheider 1.5 ccm wäßriger Phase abgeschiesen. Man gibt auf 200 ccm Eiswasser und nimmt mit zweimal je 20 ccm Methylenchlorid auf. Nach Trocknen über geglühtem Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung erhält man 22.7 g unveränderten α-Phenacetyl-amino-β-amino-acrylsäure-äthylester (identifiziert durch Vergleich des IR-Spektrums und Misch-Schmp. mit einer auth. Probe) zurück.

2.2/12

Umsetzung von Amino-methylen-malonsäure-diäthylester mit α-Mercapto-isobutyraldehyd

7.85 g (200 mMol) Kalium, 20 ccm abs. Isopropanol, 70 ccm abs. Benzol, 30.2 g (200 mMol) α-Brom-isobutyraldehyd und 37.5 g (200 mMol) Amino-methylen-malonsäure-diäthylester [36] werden analog 2.2/2 umgesetzt. Auch nach 7stündigem Kochen erfolgt keine Wasserabscheidung. Beim Aufarbeiten erhält man nach Abdestillieren des Vorlaufs, der vermutlich aus Zersetzungsprodukten des α-Mercapto-isobutyraldehyds besteht, 31.8 g unveränderten Amino-methylen-malonsäure-diäthylester zurück (nachgewiesen durch Misch-Schmp. mit einer auth. Probe und IR-Spektrum).

2.2/13

Umsetzung von 2-Phenyl-4-amino-methylen-oxazolon-5 mit α-Mercapto-isobutyraldehyd

87.1 g (500 mMol) 2-Phenyl-4-aminomethylen-oxazolon-5 [1f], 49 ccm (550 mMol) Trimethylamin, 75.5 g (500 mMol) α-Bromisobutyraldehyd und 300 ccm Methylenchlorid werden analog 2.2/3 umgesetzt. Selbst nach 8stündigem Kochen zeigt sich keine Wasserabscheidung. Aus dem Ansatz können 90 g etwas verunreinigtes 2-Phenyl-4-aminomethylen-oxazolon-5 (nachgewiesen durch Mischschmp. mit einer auth. Probe und IR-Spektrum) zurückgewonnen werden.

2.3

Δ3-Thiazolin-2-yl- carbonsäuren

2.3/1

2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure und ihr Natriumsalz

17.3 g (80.4 mMol) 2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure-äthylester werden in 40 ccm abs. Äther gelöst und mit 3.21 g (80.5 mMol) Natrium-hydroxyd in 15 ccm abs. Methanol versetzt. Sofort beginnt die Abscheidung eines weißen, feinkristallinen Niederschlages. Nach zweitägigem Stehen bei ca. 20° saugt man ab, wäscht mit wenig Äther und trocknet das Salz im Vakuum.

Ausbeute: 11.9 g (71% d.Th.)

Zur Gewinnung der Säure gibt man zum Reaktionsgemisch 50 ccm Wasser. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und nach Entfernung unverseifter Anteile durch Ausschütteln mit zweimal je 15 ccm Äther mit eiskalter 5m Schwefelsäure angesäuert. Das sich abscheidende Öl kristallisiert nach kurzer Zeit durch und wird abgesaugt. Die so gewonnene Säure zersetzt sich jedoch innerhalb von Stunden. Man nimmt daher besser die Säure in Methylenchlorid auf, entfernt die Schwefelsäure durch mehrmaliges Waschen mit kleinen Mengen Wasser und trocknet über geglühtem Magnesiumsulfat. Nach Einengen i. Vak. bei ca. 30° erhält man eine blaßgelbe Kristallmasse, die mit wenig Petroläther gewaschen und aus Äther umkristallisiert wird.

Ausbeute: 10.3 g (68.5% d. Th.) farblose Nadeln

Schmp. 128-131° Zers.

(1024) 2.986 mg Subst., 1.860 mg H_2O und 5.590 mg CO_2

3.118 mg Subst., 0.207 ccm N_2 bei 27°/721 Torr

$C_8H_{13}NO_2S$ (187.3)	ber.	C 51.31	H 6.99	N 7.48
	gef.	51.14	6.97	7.16

2.3/2

Decarboxylierung der 2.5.5-Trimethyl-△3-thiazolin-2-yl-essigsäure

200 mg (1.07 mMol) 2.5.5-Trimethyl-△3-thiazolin-2-yl-essigsäure werden in einem Sublimationsapparat im Wasserstrahlvakuum langsam erhitzt. Bei einer Badtemperatur von 120° tritt Zersetzung ein, am Kühlfinger scheiden sich farblose Nadeln ab.

Ausbeute: 100 mg (65% d. Th.)

Schmp. 52.5-53°

Schmp. des Picrats (aus Äther) 132-133°

Die so erhaltene Substanz erweist sich auf Grund des IR-Spektrums, des Misch-Schmp., sowie des Mischschmp. des Picrats als identisch mit einer authentischen Probe von 2.2.5.5-Tetramethyl-thiazolin-△3.

2.3/3

α-(5.5-Dimethyl-△3-thiazolin-2-yl)-propionsäure und ihr Natriumsalz

25.0 g (115 mMol) α-(5.5-Dimethyl-△3-thiazolin-2-yl)-propionsäure-äthylester und 4.60 g (115 mMol) Natriumhydroxyd werden in 100 ccm abs. Methanol gelöst und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird dann

weitgehend i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird portionsweise mit insgesamt 500 ccm trockenem Äther verrieben. Nach kurzer Zeit saugt man ab, wäscht mit Äther nach und trocknet i. Vak.
Ausbeute: 22.5 g (92.5% d. Th.)

Zur Gewinnung der Säure versetzt man den Reaktionsansatz mit 100 ccm Wasser und entfernt unverseifte Anteile durch zweimaliges Ausschütteln mit je 20 ccm Methylenchlorid. Nach Ansäuern mit 30proz. Schwefelsäure wird dreimal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden mit wenig Wasser gewaschen, über geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Den kristallinen Rückstand wäscht man mit wenig Äther und trocknet ihn i. Vak. über Silikagel. α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure läßt sich im Hochvakuum (10^{-3} Torr) aus einem CLAISEN-Kolben mit tiefem Ansatz bei einer Badtemperatur von 145° unter teilweiser Zersetzung destillieren.
Schmp. 117-118°

(112/01) 3.378 mg Subst., 2.150 mg H_2O und 6.362 mg CO_2
4.369 mg Subst., 0.269 ccm N_2 bei 27°/729 Torr

$C_8H_{13}NO_2S$ (187.3)	ber.	C 51.31	H 6.99	N 7.48
	gef.	51.39	7.12	7.39

Äq.-Gew.-Bestimmung:
Eine eingewogene Probe wurde in 30 ccm Methanol/Wasser 1 : 2 gelöst und mit 0.1n NaOH titriert; Endpunkt potentiometrisch.

Versuch	Einwaage	Verbrauch NaOH	Äq.-Gew.
I	156.4 mg	8.05 ccm	194.4
II	219.8 mg	11.35 ccm	193.5

2.3/4
Decarboxylierung von α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure

1.00 g (5.35 mMol) α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure werden i. Vak. auf 120° erhitzt. Langsam destilliert eine farblose Flüssigkeit ab.
Ausbeute: 690 mg (90% d. Th.)
Sdp. 83-85°/12 Torr
Schmp. des Picrats (aus Äther) 92-93°

Auf Grund des IR-Sepktrums und des Mischschmp. des Picrats ist die Flüssigkeit identisch mit einer authentischen Probe (vgl. 2.2/1) von 2-Äthyl-5.5-dimethyl-Δ3-thiazolin.

2.4

3-Acyl-5.5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-alkylamide

2.4/1

2-Phenyl-3-acetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-cyclohexylamid

3.82 g (20.0 mMol) 2-Phenyl-5.5-dimethyl-thiazolin-Δ3 werden in 10 ccm Methylenchlorid gelöst und bei ca. 20° mit 2.18 g (20.0 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 1.20 g (20.0 mMol) Eisessig versetzt. Nach zwei Tagen wird eingeengt und der Rückstand aus Petroläther/Essigester umkristallisiert.
Ausbeute: 2.55 g (36% d.Th.) farblose Nadeln
Schmp. 199-201°

(201) 3.422 mg Subst., 2.400 mg H_2O und 8.320 mg CO_2
2.901 mg Subst., 0.196 ccm N_2 bei 23°/718 Torr

$C_{20}H_{28}N_2O_2S$ (360.5)	ber.	C 66.60	H 7.82	N 7.76
	gef.	66.35	7.85	7.36

2.4/2

2-Phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-butylamid

19.1 g (100 mMol) 2-Phenyl-5.5-dimethyl-thiazolin-Δ3 werden in 75 ccm Methylenchlorid gelöst und bei 0° mit 8.30 g (100 mMol) n-Butyl-isocyanid und der Lösung von 9.45 g (100 mMol) Monochloressigsäure in 75 ccm Benzol versetzt. Nach drei Tagen wird eingeengt und der Rückstand aus Essigester/Petroläther umkristallisiert.
Ausbeute: 17.7 g (48% d.Th.) farlose Nadeln
Schmp. 172-173°

(207) 3.410 mg Subst., 2.100 mg H_2O und 7.340 mg CO_2
5.544 mg Subst., 0.368 ccm N_2 bei 28°/727 Torr

$C_{18}H_{25}N_2O_2SCl$ (368.9)	ber.	C 58.60	H 6.83	N 7.59
	gef.	58.74	6.89	7.20

2.4/3

2-Phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-(tert.butoxy-carbonyl-methyl)-amid

3.82 g (20.0 mMol) 2-Phenyl-5.5-dimethyl-thiazolin-Δ3 werden in 10 ccm abs. Benzol gelöst und bei ca. 20° mit 2.82 g (20.0 mMol) Isocyano-essigsäure-tert.-

butylester [30] und der Lösung von 1.89 g (20.0 mMol) Monochloressigsäure in 10 ccm abs. Benzol versetzt. Nach einer Stunde erstarrt das Reaktionsgemisch. Nach Absaugen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Chloroform/Petroläther erhält man farblose Nadeln.

Ausbeute: 3.00 g (35% d.Th.)

Schmp. 168-169°

(413/02) 2.744 mg Subst., 1.530 mg H_2O und 5.640 mg CO_2
2.843 mg Subst., 0.162 ccm N_2 bei 23°/721 Torr

$C_{20}H_{27}N_2O_4SCl$ (426.9) ber. C 56.26 H 6.37 N 6.56
gef. 56.09 6.24 6.23

2.4/4

Umsetzung von 2-Phenyl-5.5-dimethyl-thiazolin-Δ3 mit Stickstoffwasserstoffsäure und Isopropyl-isocyanid

3.82 g (20.0 mMol) 2-Phenyl-5.5-dimethyl-thiazolin-Δ3 werden in 15 ccm abs. Benzol gelöst und bei ca. 20° mit 1.38 g (20.0 mMol) Isopropyl-isocyanid sowie einer Lösung von 0.86 g (20.0 mMol) Stickstoffwasserstoffsäure in 27 ccm abs. Benzol versetzt. Nach 7tägigem Stehen ist der Geruch nach Isocyanid verschwunden. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden aus dem Rückstand 1.88 g unverändertes Thiazolin (identifiziert durch Mischschmp. mit einer auth. Probe und IR-Spektrum) zurückgewonnen. Andere kristalline Produkte können nicht isoliert werden.

2.4/5

2-Äthyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-tert.-butylamid

3.58 g (25.0 mMol) 2-Äthyl-5.5-dimethyl-thiazolin-Δ3 werden in 10 ccm abs. Benzol gelöst und bei ca. 20° mit 2.08 g (25.0 mMol) tert. Butyl-isocyanid sowie der Lösung von 2.36 g (25.0 mMol) Monochloressigsäure in 20 ccm abs. Benzol versetzt. Nach drei Tagen wird eingeengt und der Rückstand bei 0° zur Kristallisation gebracht. Nach Absaugen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Essigester werden feine, farblose Nadeln erhalten.

Ausbeute: 6.00 g (75% d.Th.)

Schmp. 162-163°

(1126) 3.029 mg Subst., 2.130 mg H_2O und 5.840 mg CO_2

$C_{14}H_{25}N_2O_2SCl$ (320.9) ber. C 52.28 H 7.85
gef. 52.61 7.87

2.4/6

2.2.5.5-Tetramethyl-3-chloracetyl-thiazolidin-4-carbonsäure-tert.butylamid

2.86 g (20.0 mMol) 2.2.5.5-Tetramethyl-thiazolin-Δ3 werden in 5 ccm abs. Benzol gelöst und mit 1.66 g (20.0 mMol) tert. Butyl-isocyanid versetzt. Dann wird die Lösung von 1.89 g (20.0 mMol) Monochloressigsäure in 15 ccm abs. Benzol bei ca. 20° zugegeben. Nach drei Tagen engt man ein. Der Rückstand erstarrt beim Stehen bei 0°. Nach Absaugen und Umkristallisieren aus Essigester erhält man kleine, farblose Nadeln.

Ausbeute: 4.49 g (70% d.Th.)

Schmp. 129-131°

(1014/02) 3.368 mg Subst., 2.390 mg H_2O und 6.483 mg CO_2

$C_{14}H_{25}N_2O_2SCl$ (320.9)	ber.	C 52.28	H 7.85	
	gef.	52.53	7.94	

2.4/7

α-(3-Acetyl-4-N-n-butylcarbon-amido-5.5-dimethyl-2-thiazolidinyl)-propionsäure-isopropylester

1.00 g (4.36 mMol) α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure-isopropylester werden in 15 ccm Chloroform bei ca. 20° mit 262 mg (4.36 mMol) Eisessig und 365 mg (4.36 mMol) n-Butyl-isocyanid versetzt. Nach vier Tagen wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Essigester/Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 500 mg (30% d.Th.)

Schmp. 136-137°

(128/137) 3.538 mg Subst., 2.760 mg H_2O und 7.540 mg CO_2
3.418 mg Subst., 0.235 ccm N_2 bei 24°/719 Torr

$C_{18}H_{32}N_2O_4S$ (372.5)	ber.	C 58.03	H 8.66	N 7.52
	gef.	58.16	8.73	7.47

2.4/8

α-(3-Chloracetyl-4-N-tert.butyl-carbamido-5.5-dimethyl-thiazolidinyl)-propionsäure-äthylester

4.30 g (20.0 mMol) α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure-äthylester werden in 10 ccm Methylenchlorid gelöst und bei 20° mit 1.66 g (20.0 mMol)

tert. Butyl-isocyanid und der Lösung von 1.89 g (20.0 mMol) Monochloressigsäure in 10 ccm Methylenchlorid versetzt. Nach 3tägigem Stehen wird eingeengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 3.80 g (48 % d. Th.)

Schmp. 145-147°

(1014/04) 3.645 mg Subst., 2.475 mg H_2O und 6.945 mg CO_2
1.958 mg Subst., 0.134 ccm N_2 bei 25°/713 Torr

$C_{17}H_{29}N_2O_4SCl$ (392.9)	ber.	C 51.96	H 7.44	N 7.13
	gef.	52.00	7.60	7.40

2.4/9

(2.5.5-Trimethyl-3-chloracetyl-4-N-tert.butylcarbamido-2-thiazolidinyl)-essigsäure-äthylester

4.30 g (20.0 mMol) 2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure-äthylester werden in 10 ccm Methylenchlorid gelöst und bei 0° mit 1.66 g (20.0 mMol) tert. Butyl-isocyanid sowie der Lösung von 1.89 g (20.0 mMol) Monochloressigsäure in 10 ccm Methylenchlorid umgesetzt. Nach drei Tagen wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Essigester/Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 4.72 g (60 % d. Th.)

Schmp. 146-148°

(524) 2.930 mg Subst., 1.964 mg H_2O und 5.611 mg CO_2
3.246 mg Subst., 0.210 ccm N_2 bei 24°/720 Torr

$C_{17}H_{29}N_2O_4SCl$ (392.9)	ber.	C 51.96	H 7.44	N 7.13
	gef.	52.26	7.50	7.04

2.5

Penicillansäureamide

2.51

Umsetzungen von α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit Isopropyl-isocyanid in organischen Lösungsmitteln

500 mg (2.67 mMol) α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure (XV) werden fein gepulvert und in 50 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) suspendiert, mit 550 mg (8.00 mMol) Isopropyl-isocyanid versetzt und 6 Stunden bei ca. 20°

intensiv gerührt. Man engt auf 15 ccm ein und saugt den amorphen Rückstand ab.

Ausbeute: 590 mg

Schmp. 125-135° (Sintern, Zersetzung)

Das blaßgelbe Pulver (XXIV) ist in den gängigen org. Lösungsmitteln (Äther, Alkohol, Essigester, Benzol, Aceton, Methylenchlorid, Chloroform) löslich, schwerlöslich in Cyclohexan und in Petroläther. Durch Lösen in Methylenchlorid und Ausfällen mit Petroläther kann XXIV gereinigt werden. Es gelingt aber nicht, XXIV zur Kristallisation zu bringen.

(1104) 2.748 mg Subst., 1.830 mg H_2O und 5.152 mg CO_2
2.703 mg Subst., 0.245 ccm N_2 bei 24°/709 Torr
gef. C 51.16 H 7.45 N 9.71

Aus dem Filtrat wurde beim Einengen zur Trockne 62 mg eines weißen Pulvers erhalten, dessen IR-Spektrum dem von XXIV weitgehend gleicht, jedoch bei 3050 cm^{-1} und bei 1730 cm^{-1} Absorptionsbanden geringer Intensität zeigt, die auf einen ev. Gehalt an 6-Methyl-penicillansäure-isopropylamid (XXVII) hinweisen. Durch Lösen in Methylenchlorid und fraktioniertes Ausfällen in Petroläther gelingt eine Anreicherung von XXVII, das jedoch auf diese Weise nicht rein gewonnen werden kann (schätzungsweise sind ca. 10 mg XXVII entstanden, entsprechend 1.5% d.Th.).

In gleicher Weise wurde α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure (XV) mit Isopropyl-isocyanid in verschiedenen organischen Lösungsmitteln umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel i.Vak. entfernt, der Rückstand mit 30-40 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) versetzt, kurz bis zum Sieden erhitzt und abfiltriert. Der in Petroläther unlösliche Rückstand sowie der durch Einengen des Petrolätherauszuges erhaltene Rückstand wurden IR-spektroskopisch untersucht. In allen Fällen bestand der Rückstand des Petrolätherauszuges aus einem Gemisch von XXIV und XXVII, der Anteil an vermutetem β-Lactam (XXVII) war stets gering. Die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Versuch Nr.	XV	Isopropyl-isocyanid	Reaktions- Dauer	Reaktions- Temp.	Lösungsmittel	Petroläther-auszug (Rückstand)
2.51/1	500 mg	550 mg	6 h	20°	50 ccm Petroläther	62 mg XXIV + XXVII
2.51/2	500 mg	138 mg	14 h	20°	30 ccm abs. Äther	60 mg XXIV + XXVII
2.51/3	500 mg	184 mg	4 h	20°	15 ccm abs. Benzol	43 mg XXIV + XXVII
2.51/4	500 mg	550 mg	24 h	20°	100 ccm Chloroform	57 mg XXIV + XXVII
2.51/5	3.75 g	10.4 g	8 h	62°	1000 ccm Chloroform	490 mg XXIV + XXVII
2.51/6	500 mg	550 mg	8 h	20°	20 ccm abs. Acetonitril	55 mg XXIV + XXVII
2.51/7	500 mg	14 g	6 h	-20°	20 ccm Isopropylisocyanid	46 mg XXIV + XXVII
2.51/8	500 mg	185 mg	48 h	20°	20 ccm abs. Methanol	79 mg XXIV + XXVII
2.51/9	500 mg	550 mg	4 h	20°	50 ccm abs. Äthanol	34 mg XXIV + XXVII

Bemerkungen:

2.51/5. Bei diesem Versuch wurde Isopropyl-isocyanid in siedendem Chloroform vorgelegt und α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure im Verlauf von 6 Stunden portionsweise eingetragen. Anschließend wurde noch 2 Stunden unter Rückfluß gekocht.

2.51/2 und 2.51/9. Bei diesen Versuchen wurde im petroläther-unlöslichen Rückstand neben XXIV auch nicht umgesetzte Säure (XV) gefunden. In allen anderen Fällen bestand der in Petroläther nicht lösliche Rückstand aus XXIV.

2.52

Umsetzungen von α-(5.5-Dimethyl-△3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit Isopropyl-isocyanid in org. Lösungsmitteln in Gegenwart von Zusätzen, von denen katalytische Wirksamkeit erwartet wurde.

Analog zu 2.51/1-9 wurde α-(5.5-Dimethyl-△3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit Isopropyl-isocyanid in Petroläther bzw. abs. Äther in Gegenwart von Verbindungen umgesetzt, die eine katalytische Wirksamkeit erwarten ließen. Aufarbeitung und Untersuchung der Reaktionsprodukte erfolgten wie bei 2.51/1-9. Der in Petroläther unlösliche Rückstand bestand in allen Fällen aus XXIV, der beim Einengen des Petrolätherauszuges erhaltene Rückstand erwies sich als ein Gemisch von XXIV und XXVII. In keinem Fall konnte eine wesentliche Erhöhung des Anteils an β-Lactam (XXVII) am Gemisch beobachtet werden. Die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle.

Umsetzung von α-(5.5-Dimethyl-△3-thiazolin-2-yl)-propionsäure (XV) mit Isopropyl-isocyanid. Es wurden jeweils 500 mg (2.67 mMol) XV mit 550 mg (8.00 mMol) Isopropyl-isocyanid umgesetzt.

Versuch Nr.	Reaktions- Dauer	Temp.	Lösungsmittel	Katalysator	Petroläther-auszug (Rückstand)
2.52/1	48 h	20°	20 ccm Petroläther	1.00 g Dimethylformamid	46 mg XXIV + XXVII
2.52/2	½ h	20°	20 ccm Petroläther	1.00 g Triäthylamin	31 mg XXIV + XXVII
2.52/3	5 h	35°	60 ccm abs. Äther	1.00 g wasserfreies LiCl	52 mg XXIV + XXVII
2.52/4	24 h	20°	20 ccm Petroläther	50 mg α-Pyridon	41 mg XXIV + XXVII

2.53

Umsetzungen von α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit Alkyl-isocyaniden in Gegenwart von Wasser

2.53/1

6-Methyl-penicillansäure-äthylamid

500 mg (2.67 mMol) XV werden fein zerrieben, in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) suspendiert und unter lebhaftem Rühren mit 440 mg (8.00 mMol, entsprechend einem dreifachen Überschuß) Äthyl-isocyanid versetzt. Anstelle des Petroläthers kann auch die gleiche Menge Äther verwendet werden. Nach 10 Minuten läßt sich der Ansatz infolge Bildung viskoser Produkte nicht mehr durchmischen. Man schüttelt zweimal mit je 10 ccm Methylenchlorid aus und engt die vereinigten Methylenchloridlösungen ohne Trocknung i. Vak. ein. Den Rückstand läßt man zur Entfernung flüchtiger Anteile ca. 6 Stunden i. Vak. über Silikagel stehen und unterwirft ihn anschließend der Sublimation im Hochvakuum ($p < 10^{-3}$ Torr) bei einer Badtemperatur von 75°. Man erhält ein weißes, feinkristallines Pulver.

Ausbeute: 364 mg (56% d. Th.)

Schmp. 83-85°

(220) 3.628 mg Subst., 2.500 mg H_2O und 7.200 mg CO_2

$C_{11}H_{18}N_2O_2S$ (242.3) ber. C 54.51 H 7.49

gef. 56.61 7.71

2.53/2

Umsetzung von α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit 1 Mol Isopropyl-isocyanid

Analog 2.53/1 werden 500 mg (2.67 mMol) XV mit 184 mg (2.67 mMol) Isopropyl-isocyanid in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) umgesetzt. Reaktionsdauer 45 Minuten. Sublimation bei 100°/10^{-3} Torr. Weißes, feinkristallines Pulver.

Ausbeute: 364 mg (53% d. Th.)

Schmp. 107-109°

(1130/108) 3.221 mg Subst., 2.292 mg H_2O und 6.060 mg CO_2

2.671 mg Subst., 0.273 ccm N_2 bei 22° 720 Torr

5.610 mg Subst., 2.20 ccm 0.02n Jod

$C_{12}H_{20}N_2O_2S$ (256.3)	ber.	C 56.12	H 7.86	N 10.92	S 12.50
	gef.	56.43	7.96	11.20	12.57

Molekulargewicht nach BECKMANN in Benzol: 253

2.53/3

Umsetzung von α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit 3 Mol Isopropyl-isocyanid

Analog 2.53/2 werden 500 mg (2.67 mMol) XV mit 550 mg (8.00 mMol) Isopropyl-isocyanid in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) umgesetzt.
Ausbeute: 405 mg (59% d.Th.)
Schmp. 107-109° vgl. 2.53/2 Seite 36

2.53/4

Umsetzung von α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit 3 Mol Isopropyl-isocyanid in Dioxan/Wasser

Analog 2.53/2 werden 500 mg (2.67 mMol) XV mit 550 mg (8.00 mMol) Isopropyl-isocyanid in 8 ccm Wasser und 6 ccm Dioxan umgesetzt. Bei der Aufarbeitung wird die Methylenchloridlösung zur Entfernung des Dioxans zweimal mit je 10 ccm Wasser gewaschen.
Ausbeute: 378 mg (55% d.Th.)
Schmp. 107-109° vgl. 2.53/2 Seite 36.

2.53/5

Umsetzung von α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit 3 Mol Isopropyl-isocyanid in Wasser

500 mg (2.67 mMol) XV werden fein gepulvert und in 20 ccm Wasser suspendiert. Unter kräftigem Rühren gibt man bei ca. 20° 550 mg (8.00 mMol) Isopropyl-isocyanid zu. Da sich Isopropyl-isocyanid in Wasser schwer löst, bildet sich eine Emulsion. Nach 60 Minuten wird analog 2.53/2 aufgearbeitet.
Ausbeute: 132 mg (19% d.Th.)
Schmp. 107-109° vgl. 2.53/2 Seite 36.

2.53/6

6-Methyl-penicillansäure-tert.butylamid

Analog 2.53/1 werden 500 mg (2.67 mMol) XV mit 665 mg (8.00 mMol) tert.-Butyl-isocyanid in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) umgesetzt. Reaktionsdauer 5 Minuten. (Ansatz wird durch Abscheidung viskoser Produkte nicht mehr rührbar). Sublimation bei 100°/10^{-3} Torr. Weißes, feinkristallines Pulver.

Ausbeute: 348 mg (48% d.Th.)

Schmp. 105-108°

(509/01) 3.132 mg Subst., 2.290 mg H_2O und 6.644 mg CO_2
2.967 mg Subst., 0.278 ccm N_2 bei 24°/720 Torr

$C_{13}H_{22}N_2O_2S$ (270.3)	ber.	C 57.75	H 8.20	N 10.36
	gef.	57.89	8.18	10.20

2.53/7

Umsetzung von α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit 1 Mol Cyclohexyl-isocyanid

Analog 2.53/1 werden 500 mg (2.67 mMol) XV mit 291 mg (2.67 mMol) Cyclohexyl-isocyanid in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther umgesetzt. Reaktionsdauer 30 Minuten. Sublimation bei 140°/10^{-3} Torr. Weißes, feinkristallines Pulver.

Ausbeute: 36.5 mg (5% d.Th.)

Schmp. 146-148°

(1103) 2.822 mg Subst., 2.083 mg H_2O und 6.278 mg CO_2
3.003 mg Subst., 0.268 ccm N_2 bei 24°/720 Torr

$C_{15}H_{24}N_2O_2S$ (296.4)	ber.	C 60.76	H 8.13	N 9.45
	gef.	60.71	8.26	9.71

2.53/8

Umsetzung von α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure mit 3 Mol Cyclohexyl-isocyanid

Analog 2.53/1 werden 500 mg (2.67 mMol) XV mit 875 mg (8.00 mMol) Cyclohexyl-isocyanid in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) umgesetzt.

Ausbeute: 135 mg (17% d.Th.) Schmp. 146-148° vgl. 2.53/7 oben.

2.54

5-Methyl-penicillansäure-alkyl-amide aus 2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure (XII) und Isonitrilen

2.54/1

5-Methyl-penicillansäure-äthylamid

Analog 2.53/1 werden 500 mg (2.67 mMol) XII feingepulvert mit 440 mg (8.00 mMol) Äthyl-isocyanid in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) umgesetzt. Reaktionszeit 60 Minuten. Sublimation bei 70°/10^{-3} Torr. Das so erhaltene feinkristalline Pulver liefert beim Umkristallisieren aus Äther farblose Spieße.

Ausbeute: 578 mg (89% d.Th.)

Schmp. 80-81°

(425) 3.329 mg Subst., 2.276 mg H_2O und 6.663 mg CO_2
2.945 mg Subst., 0.313 ccm N_2 bei 23°/720 Torr

$C_{11}H_{18}N_2O_2S$ (242.3) ber. C 54.51 H 7.49 N 11.56
gef. 54.62 7.65 11.61

2.54/2

5-Methyl-penicillansäure-isopropylamid

Analog 2.54/1 werden 500 mg (2.67 mMol) XII mit 550 mg (8.00 mMol) Isopropyl-isocyanid in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) umgesetzt. Reaktionsdauer 30 Minuten. Sublimation bei 60°/10^{-3} Torr. Man erhält ein weißes, feinkristallines Pulver.

Ausbeute: 646 mg (94% d.Th.)

Schmp. 64-66°

(426) 2.983 mg Subst., 2.101 mg H_2O und 6.146 mg CO_2

$C_{12}H_{20}N_2O_2S$ (256.3) ber. C 56.12 H 7.86
gef. 56.23 7.88

2.54/3

5-Methyl-penicillansäure-tert.butylamid

Analog 2.53/1 werden 500 mg (2.67 mMol) XII und 665 mg (8.00 mMol) tert.-Butyl-isocyanid in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) umgesetzt. Reaktionsdauer 120 Minuten. Sublimation bei 130°/10^{-3} Torr. Das weiße,

feinkristalline Pulver liefert beim Umkristallisieren aus Petroläther farblose, derbe Tafeln.
Ausbeute: 638 mg (88 % d. Th.)
Schmp. 133-134°

(503/01) 3.318 mg Subst., 2.484 mg H_2O und 7.030 mg CO_2
$C_{12}H_{22}N_2O_2S$ (270.3) ber. C 57.75 H 8.20
gef. 57.82 8.38

2.54/4
5-Methyl-penicillansäure-cyclohexylamid

Analog 2.53/1 werden 500 mg (2.67 mMol) XII mit 875 mg (8.00 mMol) Cyclohexyl-isocyanid in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther (Sdp. 40-80°) umgesetzt. Reaktionsdauer 45 Minuten. Sublimation bei 85°/10^{-3} Torr. Weißes, feinkristallines Pulver.
Ausbeute: 270 mg (34 % d. Th.)
Schmp. 92-93°

(426/02) 2.917 mg Subst., 2.185 mg H_2O und 6.503 mg CO_2
3.759 mg Subst., 0.331 ccm N_2 bei 26°/716 Torr
$C_{15}H_{24}N_2O_2S$ (296.4) ber. C 60.76 H 8.13 N 9.45
gef. 60.84 8.38 9.50

2.6
Abbaureaktionen

2.61
Abbau von 2-Phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-butylamid

2.61/1
N-Nitroso-2-phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-butylamid

In die Suspension von 3.69 g (10.0 mMol) 2-Phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-butylamid in 150 ccm abs. Äther wird ein lebhafter Strom stickoxydhaltiger Luft eingeleitet [26]. Nach 1-2 Minuten färbt sich die Suspension dunkelgrün; das 2-Phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazoli-

din-4-carbonsäure-n-butylamid geht teilweise in Lösung. Wenn sich nach probeweisem Abstellen des Stickoxyd-Stromes die Farbe der Suspension nicht mehr aufhellt, gibt man weitere 50 ccm abs. Äther hinzu und leitet noch 5 Minuten lang das Gemisch aus Stickoxyden und Luft ein. Die Lösung wird mit dem gleichen Volumen Petroläther (Sdp. 40-80°) versetzt. Bei 0° scheiden sich zitronengelbe Nadeln ab, die aus Äther umkristallisiert werden. Die Kristalle sind bei Raumtemperatur beständig.

Ausbeute: 3.41 g (86 % d. Th.)

Schmp. 135-137° (Zersetzung)

(216) 3.164 mg Subst., 1.820 mg H_2O und 6.290 mg CO_2
2.705 mg Subst., 0.268 ccm N_2 bei 26°/721 Torr

$C_{18}H_{24}N_3O_3SCl$ (397.9)	ber.	C 54.33	H 6.08	N 10.56
	gef.	54.25	6.44	10.73

2.61/2

2-Phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester

1.10 g (2.76 mMol) N-Nitroso-2-phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-butylamid werden in 50 ccm Methanol und 10 ccm Wasser suspendiert und mit 380 mg (2.76 mMol) Kaliumcarbonat versetzt, dabei entwickelt sich ein Gas. Nach 3 Stunden bei ca. 20° hat sich die Lösung entfärbt. Es scheiden sich derbe Prismen ab, die abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 690 mg (76 % d. Th.)

Schmp. 149-151°

(228) 3.020 mg Subst., 1.490 mg H_2O und 6.062 mg CO_2
4.283 mg Subst., 0.171 ccm N_2 bei 26°/726 Torr

$C_{15}H_{18}NO_3SCl$ (327.8)	ber.	C 54.96	H 5.53	N 4.27
	gef.	54.78	5.52	4.35

2.61/3

Zersetzung von N-Nitroso-2-phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-butylamid in Wasser/Dioxan

250 mg (445 mMol) Kaliumhydroxyd werden in 20 ccm Dioxan und 5 ccm Wasser in der Hitze gelöst. Zu der zweiphasigen Mischung werden 995 mg (2.50 mMol) N-Nitroso-2-phenyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-n-

butylamid gegeben und bei 55-60° drei Stunden gerührt. Nach Zugabe von 20 ccm Wasser entfernt man unverseifte Anteile durch Ausschütteln mit 20 ccm Äther. Die wäßrige Phase wird mit 5 ccm 1molarer Schwefelsäure angesäuert und dreimal mit je 20 ccm Äther ausgeschüttelt. Zur Entfernung des Dioxans werden die vereinigten ätherischen Auszüge dreimal mit je 10 ccm Wasser gewaschen, über geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 590 mg (75% d. Th.)

Schmp. 195-204° (Sintern, Zersetzung)

(612) 3.491 mg Subst., 1.563 mg H_2O und 7.320 mg CO_2
4.222 mg Subst., 0.181 ccm N_2 bei 27°/718 Torr

$C_{14}H_{16}NO_3SCl$ (313.8)	gef.	C 57.22	H 5.01	N 4.53
	ber.	C 53.59	H 5.14	N 4.46

2.62

Nitrosierung von 5-Methyl-penicillansäure-äthylamid

1.21 g (5.00 mMol) 5-Methyl-penicillansäure-äthylamid werden in 15 ccm abs. Äther gelöst und analog 2.61/1 mit einem Gemisch von Stickoxyden und Luft behandelt. Die ätherische Lösung wird i. Vak. eingeengt. Aus dem Rückstand lassen sich 1.12 g unverändertes 5-Methyl-penicillansäure-äthylamid isolieren (identifiziert durch Mischschmp. mit einer auth. Probe und IR-Spektrum).

2.63

2-Methyl-2(methyl-carbmethoxy)-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-äthylamid

1.21 g (5.00 mMol) 5-Methyl-penicillansäure-äthylamid werden in 10 ccm Methanol gelöst. Nach 14 Tagen bei 20° engt man i. Vak. ein. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 923 mg (67% d. Th.)

Schmp. 179-180° farblose Nadeln

(1018) 4.280 mg Subst., 2.843 mg H_2O und 8.253 mg CO_2
2.077 mg Subst., 0.192 ccm N_2 bei 22°/726 Torr

$C_{12}H_{22}N_2O_2S$ (274.3)	ber.	C 52.55	H 8.08	N 10.21
	gef.	52.62	7.43	10.22

2.64

5-Methyl-penicillansäure-tert. butylamid-S-dioxyd

270 mg (1.00 mMol) 5-Methyl-penicillansäure-tert. butylamid werden in 15 ccm 80proz. wäßriger Essigsäure gelöst und mit 900 mg Kaliumpermanganat in 15 ccm Wasser versetzt. Nach 30 Minuten bei ca. 20° gibt man tropfenweise bis zur Entfärbung 30proz. Wasserstoffperoxyd zu und verdünnt anschließend mit 100 ccm Wasser. Aus der sich abscheidenden gelblichen Kristallmasse erhält man durch Umkristallisieren aus Aceton/Wasser farblose Nadeln, die bei einer Badtemperatur von 130° im Hochvakuum (10^{-3} Torr) sublimiert werden können.

Ausbeute: 134 mg (45% d. Th.)

Schmp. 198-204° (Zersetzung)

(Sulfon) 3.086 mg Subst., 1.998 mg H_2O und 5.890 mg CO_2
2.907 mg Subst., 0.248 ccm N_2 bei 26°/716 Torr

$C_{13}H_{22}N_2O_4S$ (302.4)	ber.	C 51.63	H 7.33	N 9.26
	gef.	52.09	7.24	9.17

3. ANHANG

3.1

IR-Absorptionsspektren

3.11

Diskussion der IR-Spektren

Die IR-Spektren wurden auf einem Gerät der Fa. Ernst Leitz GmbH. Wetzlar, angefertigt. Feste Proben wurden als KBr-Preßlinge untersucht, Flüssigkeiten zwischen KBr-Platten mit kapillarer Schichtdicke.

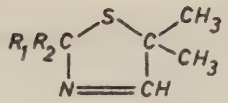
Die charakteristische Absorptionsbande der Δ3-Thiazoline ist die scharfe und intensive Bande der C=N Doppelbindung im Bereich von 1635-1660 cm^{-1}. Außerdem zeigen alle untersuchten Δ3-Thiazoline eine Absorption bei 893-905 cm^{-1}, diese Bande ist einer Skelettschwingung unter Beteiligung der C=N Doppelbindung zuzuordnen. Die Lage dieser Bande hängt von der Ringsubstitution ab, wie eine Untersuchung von F. ASINGER [37] über die IR-Spektren von 12 substituierten Δ3-Thiazolinen zeigt. Das Spektrum der festen 2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure zeigt beim Vergleich mit dem Spektrum des Äthyl-esters eine intensive, für Salzbildung charakteristische Absorption

im Bereich von 2000-2500 cm^{-1}. Gleichzeitig ist die Intensität der Bande bei 900 cm^{-1} verringert, dies deutet darauf hin, daß die C=N Doppelbindung in der Säure durch Wasserstoff-Brückenbindung am Stickstoff geschwächt ist (vgl. Seite 8). Entsprechendes gilt für das Spektrum der α-(5.5-Dimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl)-propionsäure.

Die charakteristischen Absorptionsbanden der N-Acyl-thiazolidin-4-carbonsäure-alkylamide lassen sich den beiden Säureamidgruppen zuordnen. Das Vorhandensein zweier Säureamid-Gruppen im Molekül bedingt die Dublett-Struktur der C=O Amidbande. Die IR Spektren der Methyl-penicillansäure-alkylamide zeigen zwei Absorptionsbanden (1640-1675 cm^{-1} und 1740-1770 cm^{-1}) im Wellenzahlenbereich der C=O Doppelbindungsschwingung, von denen die bei höheren Wellenzahlen gelegene Bande der β-Lactam-Carbonylgruppe zuzuordnen ist. Sie liegt somit durchwegs bei niedrigeren Frequenzen als die β-Lactambande des Benzyl-penicillin-Kaliums (1779 cm^{-1}). Dies weist auf die Bedeutung des Acylamino-Restes in Stellung 6 des Benzyl-penicillins hin (vgl. Seite 16). Bei der Oxydation des 5-Methyl-penicillansäure-tert. butylamids zu dem entsprechenden Sulfon tritt eine Verschiebung der β-Lactambande um ca. 25 cm^{-1} nach höheren Frequenzen ein (vgl. Seite 15). Man darf annehmen, daß allgemein ein elektronenanziehender Substituent am β-Lactamring eine Verschiebung der β-Lactambande nach größeren Wellenzahlen hin bewirkt. Beachtenswert ist, daß bei allen untersuchten 6-Methyl-penicillansäure-alkylamiden die C=O Absorptionsbande der Säureamid-Funktion eine Dublettstruktur aufweist, bei den 5-Methyl-penicillansäure-alkylamiden ist diese Bande einfach.

3.12

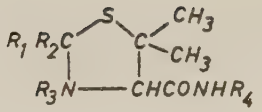
Tabelle der IR-Absorptionsbanden von Δ3-Thiazolinen der Formel:



R_1	R_2	C=O cm^{-1}	C=N I cm^{-1}	C=N II cm^{-1}
Phenyl-	H-	-	1635	900
Äthyl-	H-	-	1645	902
Methyl-	Methyl-	-	1640	893
α-Carbäthoxy-äthyl-	H-	1730	1652	905
Carbäthoxy-methyl-	Methyl-	1725	1645	897
α-Carboxy-äthyl-	H-	1705	1652	894
Carboxy-methyl-	Methyl-	1715	1660	898
Carboxy-chlor-methyl-	H-	1725	1640	900
2-Mercapto-2-propyl-	H-	-	1650	905

3.13

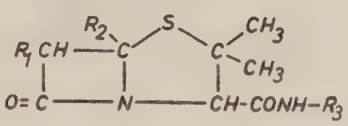
Tabelle der IR-Absorptionsbanden von Thiazolidin-4-carbonsäure-alkylamiden der Formel:



R_1	R_2	R_3	R_4	C=O Ester cm^{-1}	C=O Amid cm^{-1}	Amid II cm^{-1}
Phenyl-	H-	Acetyl-	Cyclo-hexyl-	-	1675 1635	1545
Phenyl-	H-	Chlor-acetyl-	n-Butyl-	-	1670 1640	1562
Phenyl-	H-	Chlor-acetyl-	t. Butoxy-carbonyl-methyl-	1740	1695 1640	1538
Äthyl-	H-	Chlor-acetyl-	t. Butyl-	-	1670 1642	1538
Methyl-	Methyl-	Chlor-acetyl-	t. Butyl-	-	1680 1655	1528
α-Carbiso-propyloxy-äthyl-	H-	Acetyl-	n-Butyl-	1710	1650 -	1550
α-Carbäth-oxy-äthyl-	H-	Chlor-acetyl-	t. Butyl-	1740	1670 1648	1545
Carbäthoxy-methyl-	Methyl-	Chlor-acetyl-	t. Butyl-	1723	1680 1645	1530

3.14

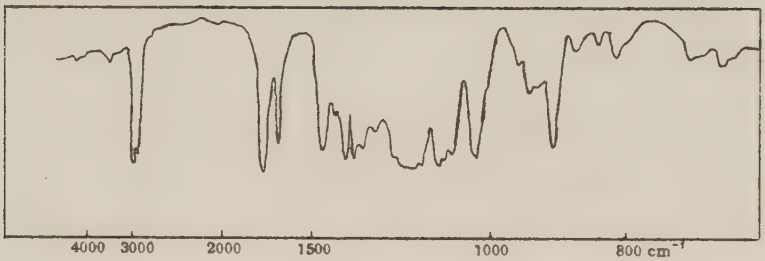
Tabelle der IR-Absorptionsbanden von Methyl-penicillansäure-alkylamiden der Formel:



R_1	R_2	R_3	NH cm^{-1}	C=O Lactam cm^{-1}	C=O Amid cm^{-1}	Amid II cm^{-1}
Methyl-	H-	Äthyl-	3220	1750	1665 1640	1545
Methyl-	H-	Isopropyl-	3225	1755	1665 1640	1560
Methyl-	H-	t. Butyl-	3290	1770	1675 1660	1555
Methyl-	H-	Cyclo-hexyl-	3205	1750	1660 1640	1545
H-	Methyl-	Äthyl-	3375	1755	1670 -	1585
H-	Methyl-	Isopropyl-	3300	1740	1665 -	1565
H-	Methyl-	t. Butyl-	3280	1740	1660 -	1580
H-	Methyl-	Cyclo-hexyl-	3335	1755	1670 -	1590

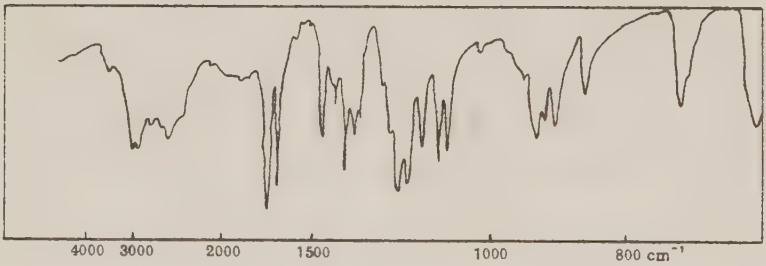
3.15

IR-Spektren



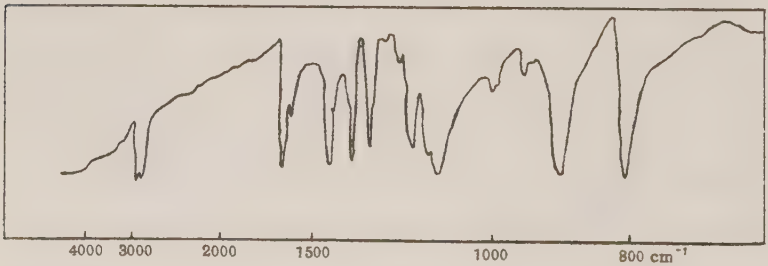
3.15/1

2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure-äthylester



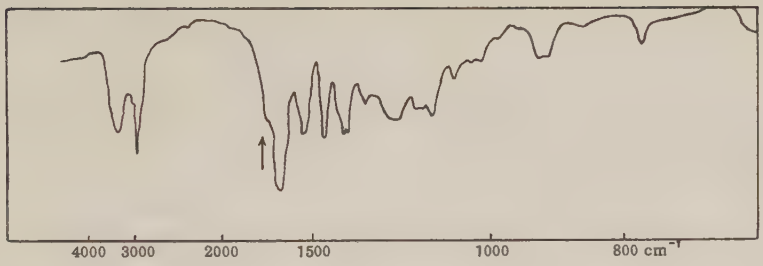
3.15/2

2.5.5-Trimethyl-Δ3-thiazolin-2-yl-essigsäure



3.15/3

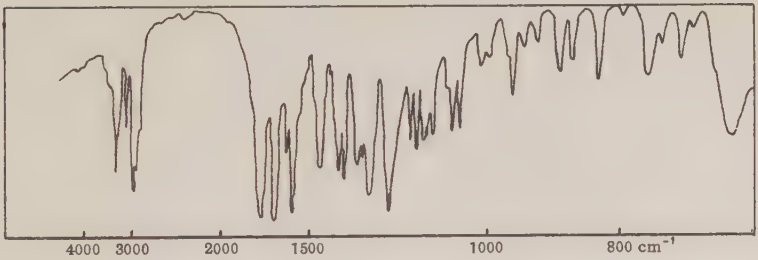
2.2.5.5-Tetramethyl-Δ3-thiazolin



3.15/4

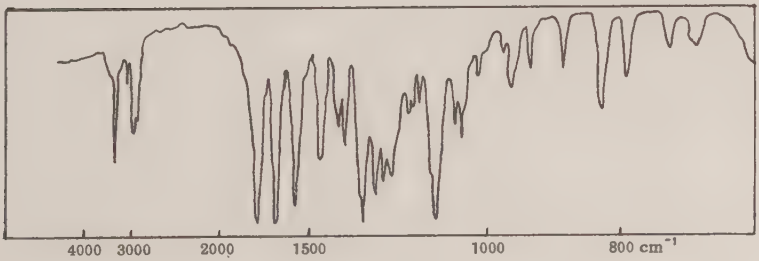
Rohprodukt aus 2.51/3

Der Pfeil weist auf die β-Lactam-Bande hin



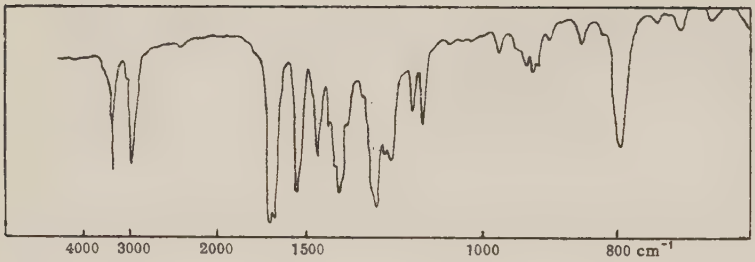
3.15/5

5-Methyl-penicillansäure-tert. butylamid



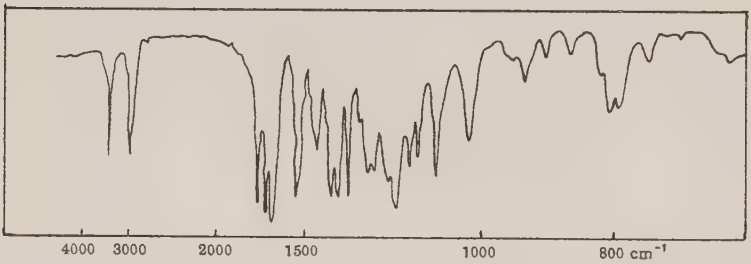
3.15/6

5-Methyl-penicillansäure-tert. butylamid-S-dioxyd



3.15/7

2-Äthyl-3-chloracetyl-5.5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-tert.butylamid



3.15/8

(2.5.5-Trimethyl-3-chloracetyl-4-N-tert.butylcarbamido-2-thiazolidinyl)-essigsäure-äthylester

3.2

LITERATURVERZEICHNIS

1) H. T. CLARKE, J. R. JOHNSON u. R. ROBINSON: "The Chemistry of Penicillin", Princeton University Press, Princeton 1949

   a) D. CROWFOOT, C. W. BUNN, B. W. ROGERS-LOW u. A. TURNER-JONES, Kap. XI, S. 310

   b) V. DU VIGNEAUD, F. H. CARPENTER, R. W. HOLLEY, A. H. LIVERMORE u. J. R. RACHELE, Kap. XXVIII, S. 1018

   c) S. 506

   d) S. 151, 152, 174

   e) S. 177

   f) BARBER u. SLACK, S. 803, 817

   g) S. A. BALLORD, D. S. MELSTROM u. C. W. SMITH, Kap. XXVI, S. 987

2) J. C. SHEEHAN et al., J. Amer. chem. Soc. 73, 1204, 4367, 4373, 4752, 4756 (1951)

3) W. A. BOLHOFER, J. C. SHEEHAN u. E. L. A. ABRAMS, J. Amer. chem. Soc. 82, 3437 (1960)

4) J. C. SHEEHAN, K. R. HENERY-LOGAN, J. Amer. chem. Soc. 79, 1262 (1957); ebenda 81, 3089 (1959)

5) I. UGI u. C. STEINBRÜCKNER, Angew. Chem. 72, 267 (1960)

6) I. UGI u. C. STEINBRÜCKNER, Chem. Ber. 94, 2802 (1961)

7) I. UGI u. C. STEINBRÜCKNER, Chem. Ber. 94, 734 (1961)

8) I. UGI u. F. BODESHEIM, Chem. Ber. 94, 2796 (1961)

9) Sammelreferat: I. UGI, Angew. Chem. 74, 9 (1962)

10) I. UGI u. R. MEYR, Chem. Ber. 93, 239 (1960)

11) Sammelreferat: J. C. SHEEHAN u. E. J. COREY in "Organic Reactions" Bd. 9, S. 388, J. Wiley u. Sons Inc., New York 1957

12) Sammelreferat: Th. WIELAND in "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weyl) Bd. 11/2 S. 518, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1958

13) Sammelreferat: F. ASINGER u. M. THIEL, Angew. Chem. 70, 667 (1958)

14) F. ASINGER, M. THIEL u. G. ESSER, Liebigs Ann. Chem. 610, 33 (1957)

15) T. BACCHETTI u. A. SARTORI, Gazz. chim. ital. 83, 665 (1953)

16) M. THIEL, F. ASINGER u. K. SCHMIEDEL, Liebigs Ann. Chem. 611, 129 (1957)

17) S. WIDEQVIST, Acta chem. scand. 3, 303 (1949)

18) L. CLAISEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 703 (1905)

19) H. HARKINS u. T. B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 51, 1240 (1929)

20) W. DEUSCHEL, Helv. chim. Acta 35, 1587 (1952)

21) L. BEER u. P. HALBIG, DRP. 708513 (1938), C. 112, 2254 (1941)

22) F. W. SWAMER u. Ch. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 72, 1352 (1950)

23) F. ASINGER, M. THIEL u. E. PALLAS, Liebigs Ann. Chem. 602, 37 (1957)

24) E. BÖTTNER, Diplomarbeit München 1961

25) F. ASINGER u. M. THIEL, Angew. Chem. 70, 671 (1958)

26) R. HUISGEN u. J. REINERTSHOFER, Liebigs Ann. Chem. 575, 174 (1952)
R. HUISGEN u. H. REIMLINGER, ebenda, 599, 183 (1956)

27) J. C. SHEEHAN, K. R. HENERY-LOGAN u. D. A. JOHNSON,
J. Amer. chem. Soc. 75, 3292 (1953)

28) S. RATNER u. T. H. CLARKE, J. Amer. chem. Soc. 59, 200 (1937)

29) J. C. SHEEHAN, H. WAYNE HILL u. E. L. BUHLE,
J. Amer. chem. Soc. 73, 4374 (1951)

30) I. UGI, W. BETZ, U. FETZER u. K. OFFERMANN, Chem. Ber. 94, 2814 (1961)

31) P. S. PINKNEY in "Organic Syntheses" Coll. Vol. II, 117
J. Wiley u. Sons, New York 1957
HERSHBERG, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. 8, 313 (1936)

32) A. BUTENANDT, H. JATZKEWITZ u. U. SCHIEDT,
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 283, 212 (1948)

33) L. A. JANOVSKAJA u. A. P. TERENTJEW, J. allg. Chem. (russ.)
22, 1598 (1952)

34) M. CONRAD u. W. EPSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 3052 (1887)

35) W. E. PARHAM u. L. J. REED in "Organic Syntheses"
Coll. Vol. III, 395. J. Wiley u. Sons, New York 1955

36) L. CLAISEN, Liebigs Ann. Chem. 297, 77 (1897)

37) F. ASINGER u. R. GLUCH, Liebigs Ann. Chem. 649, 103 (1961)

Lebenslauf

Persönliche Daten:	7. August 1935 in Berlin-Charlottenburg geboren Sohn des Ingenieurs Gert Wischhöfer und seiner Ehefrau Dorothea.
Schulbildung:	1941 Eintritt in die Volksschule 1946 Besuch des humanistischen Gymnasiums in Garmisch-Partenkirchen 1954 Reifeprüfung
Studium:	November 1954 Beginn des Chemiestudiums an der Universität München 17. Mai 1957 Diplom-Chemiker-Vorprüfung 19. Dezember 1958 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung 8. Januar 1959 Beginn der vorliegenden Arbeit unter Anleitung von Priv. Doz. Dr. I. Ugi.